

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Narcolepsia-cataplejia y comorbilidad con enfermedades
inmunopatológicas:**

estudio caso-control de una muestra

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Javier Martínez Orozco

Directores

María Rosa Peraíta Adrados

Jorge Matías-Guiu Guía

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA Y COMORBILIDAD
CON ENFERMEDADES INMUNOPATOLÓGICAS.
ESTUDIO CASO-CONTROL DE UNA MUESTRA**

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Francisco Javier Martínez Orozco

**Directores: Dra. M^a Rosa Peraita Adrados
Prof. Jorge Matías-Guiu Guía**

Madrid, 2015

*A mi mujer Ana y mi hija Paula
A mis padres*

Agradecimientos

A mis directores de Tesis, la Dra. M^a Rosa Peraita Adrados, quien me puso en la senda de este trabajo, y el Prof. Jorge Matías-Guiu Guía. A ambos agradezco su ayuda incondicional, así como sus sabios consejos y recomendaciones.

Al Dr. Javier Espinar, maestro y compañero tristemente fallecido, quien me transmitió el interés por las patologías del sueño. A su esfuerzo continuado de muchos años se debe también en gran medida este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Al personal facultativo, mi compañera en la unidad de sueño la Dra. Isabel Villalibre, Dra. González Hidalgo, Dr. Espino, Dra. Balugo, y Dra. Martín, así como a todos los médicos residentes que han pasado por él durante la realización de este estudio, que han prestado su colaboración desinteresada. Y a los que ya no se encuentran en el servicio con nosotros, la Dra. Cristina Franco, Dr. Jiménez y Dr. Pérez Serrano, por sus enseñanzas durante años. Al personal de enfermería, que ha realizado las pruebas a los pacientes, y también al personal administrativo del servicio.

A Náyade del Prado, de la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Y por último, a mi mujer Ana y mi hija Paula, que han soportado con paciencia las muchas horas que he dedicado a este trabajo. Sin su apoyo y comprensión nunca podría haberlo concluido.

ÍNDICE GENERAL

I. SUMMARY	8
II. INTRODUCCIÓN	15
1- BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA SOBRE LA NARCOLEPSIA	16
2- DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NARCOLEPSIA	17
3- FISIOPATOLOGÍA DE LA NARCOLEPSIA	22
3.1 - LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL SUEÑO Y LA VIGILIA	23
3.2 - EL SISTEMA DE HIPOCRETINAS Y SU RELACIÓN CON LA NARCOLEPSIA	28
3.3 - LA TEORÍA AUTOINMUNE	32
3.3.1 - ASPECTOS GENÉTICOS Y FAMILIARES	32
3.3.2 - OTRAS EVIDENCIAS SOBRE SU ORIGEN AUTOINMUNE	41
3.3.3 - LOS FACTORES AMBIENTALES	46
3.3.4 - LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y OTROS TRASTORNOS INMUNOPATOLÓGICOS	50
4- DIAGNÓSTICO DE LA NARCOLEPSIA	54
5- RESUMEN	61
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	64
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	67
1- DISEÑO DEL ESTUDIO	68
2- MUESTRA DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA	68
2.1- DIAGNÓSTICO DE NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA	69
2.2- VALORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INMUNOPATOLÓGICAS PRESENTES EN LA MUESTRA	71
2.3- VARIABLES ESTUDIADAS	73
3- GRUPO DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA SIN EIs ASOCIADAS	74
4- GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL	74
5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76

5.1- PACIENTES CON NC Y Els ASOCIADAS vs. PACIENTES CON NC SIN Els.....	76
5.2- MUESTRA DE PACIENTES CON NC vs. GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL.....	77
6- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	78
V. RESULTADOS	79
1- ENFERMEDADES OBSERVADAS EN LA MUESTRA DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA.....	80
2- RESULTADOS DEL ANÁLISIS COMPARATIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CON NC Y Els FRENTE AL GRUPO DE PACIENTES CON NC SIN Els.....	82
3- ENFERMEDADES OBSERVADAS EN EL GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL Y RESULTADOS DEL ANÁLISIS COMPARATIVO CON LA MUESTRA DE NARCOLÉPTICOS ESTUDIADA.....	88
VI. DISCUSIÓN	94
VII. CONCLUSIONES	129
VIII. ANEXO 1 - MATERIAL ADICIONAL	132
IX. ANEXO 2 - ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	137
X. BILIOGRAFÍA	141

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ACh: acetilcolina

AR: artritis reumatoide

BF: cerebro anterior basal o *basal forebrain*

BMNA: bocio multinodular autoinmune

CBP: cirrosis biliar primaria

CIC: complejos inmunes circulantes

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CU: colitis ulcerosa

DM: diabetes mellitus

EA: enfermedad autoinmune

EAs: enfermedades autoinmunes

EC: enfermedad celiaca

ECr: enfermedad de Crohn

EEG: electroencefalograma

EI: enfermedad inmunopatológica

EIs: enfermedades inmunopatológicas

EKG: electrocardiograma

EM: esclerosis múltiple

EMG: electromiograma

EOG: electro-oculograma

ESD: excesiva somnolencia diurna

ESE: escala de somnolencia de Epworth

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GWAS: *Genome-Wide Association Studies* o estudios de secuenciación masiva

Hcrt: hipocretina

HLA: *human leukocyte antigen* o antígeno leucocitario humano

His: histamina

IC: intervalo de confianza

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

IMC: índice de masa corporal

LC: locus coeruleus

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDT: tegmento laterodorsal

LES: lupus eritematoso sistémico

LH: hipotálamo lateral

MBP: *myelin basic protein* o proteína básica de la mielina

MOG: glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina

MPP: movimientos periódicos de las piernas

NA: noradrenalina

NAA: n-acetil aspartato

NC: narcolepsia-cataplejia

NREM: sueño no-REM

OR: Odds Ratio

ORX: orexina

PFIR: parálisis facial idiopática recurrente

PSG: polisomnograma nocturno

PPT: tegmento pedúnculo-pontino

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática

TIP: trombocitopenia inmune primaria

REM: movimientos oculares rápidos o *Rapid-Eye Movements*

RMN: resonancia magnética nuclear

RR: riesgo relativo

SAFL: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, o antifosfolipídico

SAHS: síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño

SNP: *single nucleotid polymorphism* o polimorfismo de nucleótido simple

SOP: síndrome de ovario poliquístico

SOREM: *sleep-onset REM* o inicio del sueño en fase REM

SRI-B: síndrome de resistencia insulínica tipo B

TCR: receptor de célula T o *T-cell receptor*

TH: tiroiditis de Hashimoto

TLMS: test múltiple de latencias de sueño

TMN: núcleo tuberomamilar

TMV: test de mantenimiento de la vigilia

TNF: factor de necrosis tumoral

TTS: tiempo total del sueño

VLPO: núcleo preóptico ventrolateral

I. SUMMARY

NARCOLEPSY-CATAPLEXY AND COMORBIDITY WITH IMMUNOPATHOLOGICAL DISEASES. A CASE-CONTROL STUDY

INTRODUCTION:

Narcolepsy is a chronic and rare sleep disorder caused by a deficiency in hypothalamic hypocretin neurotransmission, through a selective loss of hypocretin producing neurons. This very specific mechanism of neural destruction potentially indicates an autoimmune process, although no direct evidence is available and the existence of a specific auto-antibody has not been demonstrated.

Several evidences support the autoimmune hypothesis: the association with HLA class II antigens (DQB1*06:02 is the most strongly associated), an association with the T-cell receptor- α (TCA) locus on chromosome 14, and the recent findings that hypocretin-containing neurons are enriched in Trib2 protein and narcolepsy patients diagnosed early after first symptoms have auto-antibodies against Trib2. The role of environmental factors as a trigger in genetically predisposed subjects is strongly suspected. Recent studies have reported associations with *Streptococcus Pyogenes*, H1N1 influenza and H1N1 vaccinations. Thus, hypocretin neurons might become damaged in subjects with predisposal genetic factors triggered by environmental factors.

Evidence suggests that autoimmune diseases tend to co-occur so that patients with an autoimmune disorder are at higher risk of a second autoimmune disease. The association between allergic and autoimmune diseases is also having considerable interest. For the purpose of this study, all autoimmune and other immune-mediated disorders will be named immunopathological diseases (IDs).

OBJECTIVES:

There are no reports on the association between sporadic or familial narcolepsy-cataplexy and other non-neurological immune-mediated diseases. The aim of this retrospective study is to:

- 1- Evaluate the comorbidity of narcolepsy-cataplexy (NC) with IDs in a series of NC patients and to find out the frequency of the association.
- 2- Evaluate the influence of that association on the outcome of the disease and on the severity of symptoms.
- 3- Compare the frequency of IDs in NC and in the general population.

PATIENTS AND METHODS:

1- Study design:

This observational retrospective case-control study is divided in three parts: study of a NC series to determine the frequency of IDs; comparison between NC patients with associated IDs and a group of NC patients without IDs taken from the same series; case-control study to compare the risk of IDs in the group of NC patients and in the general population.

2- Narcolepsy-cataplexy patients:

A series of 158 Caucasian narcoleptic patients with cataplexy was included. All but one case (familial case) were HLA-DQB1*06:02 positive. The diagnosis of narcolepsy was made according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2). The diagnostic criteria included the presence of excessive daytime sleepiness (EDS \geq 3 months) and typical cataplexy not explained by other medical or psychiatric disorders. Diagnosis was confirmed by an overnight polysomnographic (PSG) recording followed by a multiple sleep latency test (MSLT; sleep latency \leq 8 minutes, \geq 2 SOREMPs) and/or by detection of low Hcrt-1 levels in the CSF (\leq 110 pg/ml), whenever possible. For the assessment of immunopathological diseases (IDs) patients were asked retrospectively using a comprehensive list of these diseases and symptoms. The past medical history and the medical reports from other specialists were also reviewed.

There studied parameters were: age; weight, height, BMI; age of EDS onset; age at diagnosis of NC; excessive daytime sleepiness (EDS), measured by the Epworth Sleepiness Scale (ESS); age at cataplexy onset and severity of cataplexy; presence of hypnagogic hallucinations and sleep paralysis; PSG total sleep time (TST), sleep efficiency, sleep latency and latency to REM sleep; MSLT average sleep latency and number of SOREMs; HLA haplotype; presence of IDs and age at diagnosis of IDs. The frequency of cataplexy was assessed by a scale from 1 to 5, reporting rare to very frequent cataplexy attacks. Patients were classified into two groups: mild to moderate cataplexy (scores 0, 1 and 2) and severe cataplexy (scores 4 and 5).

3- Comparison group of narcolepsy-cataplexy patients:

Thirty NC patients without IDs from the same series of 158 patients, matched for gender and age at onset of the first symptom (EDS), were used for comparisons with NC patients with comorbid immunopathological disorders.

4- Control group of general population:

A control group of 158 healthy people was selected from the companions and non-consanguineous relatives of patients assisting to the sleep unit of San Carlos University Hospital (Madrid) during the first trimester of 2014, matched by gender and age with the NC group. All subjects completed a specific questionnaire and were later interviewed to evaluate the presence of IDs.

5- Statistical analysis:

The Mann-Whitney and Pearson χ^2 tests were used for the parametric comparison, and the Fisher's exact test to evaluate the severity of cataplexy. Differences were considered as statistically significant if $p < 0.05$.

RESULTS:

1- IDs observed in the group of NC patients:

Thirty patients out of 158 (18.98%), 16 females and 14 males, had one or more IDs associated: 12 had an autoimmune disease (AD), 19 an allergic disorder, and 1 patient had both. Seven patients had 2 allergic diseases, and 1 patient had 3 autoimmune diseases.

The IDs found were: multiple sclerosis (MS) (n=1); systemic lupus erythematosus (SLE) (n=1); idiopathic thrombocytopenic purpura (n=1; familial case); psoriasis (n=2); Crohn's disease (n=2); ulcerative colitis (n=1); autoimmune multinodular goiter (n=1); autoimmune thyroid disease (n=2); celiac disease (n=1); type B insulin resistance syndrome (n=1); idiopathic recurrent facial palsy (n=1); Peyronie's disease (n=1); antiphospholipid syndrome (n=1); allergic rhinitis (n=12); allergic asthma (n=6); atopic dermatitis (n=4); food allergy (n= 3); contact dermatitis (n=1).

2- Comparative analysis of the group of NC patients with IDs and the group of NC patients without IDs:

No significant differences were found between NC with and without IDs regarding age ($p = 0,071$), sex ($p = 0,067$), BMI ($p = 0,811$), age at onset of EDS ($p = 0,926$), age at cataplexy onset ($p = 0,749$), presence of hypnagogic hallucinations ($p = 0,267$) and/or sleep paralysis ($p = 0,634$), PSG sleep latency ($p = 0,371$), PSG sleep efficiency ($p = 0,382$), PSG latency to REM sleep ($p = 0,50$) and MSLT mean sleep latency ($p = 0,201$). The ESS score showed more severe EDS in the NC group without IDs (19.1 ± 2.5 ; $p = 0,043$). Cataplexy was significantly more severe in the group of NC patients with IDs ($p < 0,001$). The number of SOREMs was also higher in this group ($p = 0,016$), indicating a higher propensity to REM onset periods.

The univariant analysis revealed that the presence of IDs in NC is an important risk factor for severe forms of cataplexy (OR = 23.6). Age is also a determinant factor: patients with severe cataplexy are younger

(age 37,1 years vs. 53,5 years), and a more advanced age is a protective factor (OR = 0.95), as well as an older age onset for cataplexy (OR = 0.92).

3- Diseases observed in the control group of general population:

A total number of 434 subjects were interviewed (204 males, 239 females), and 151 controls were selected from this group (no matches for 7 patients were found). Eighteen controls had IDs: 4 had ADs, 16 had allergic diseases, 2 had one of each type, one subject had 2 allergic diseases, and none had 2 or more ADs. The IDs observed were: psoriasis (n=1); ulcerative colitis (n=1); autoimmune thyroid disease (n=2); allergic rhinitis (n=12); allergic asthma (n=2); atopic dermatitis (n=2); and food allergy (n= 1).

The comparative analysis of these two groups reveals that IDs are more frequent in NC (19,2% vs. 11,9% in controls), but the difference is not significant ($p = 0,0810$, OR = 1.75); ADs are significantly more frequent in NC (7,9% vs. 2,6%; $p = 0,040$; OR = 3.17); and allergic diseases are also more frequent in NC (12,5% vs. 10,6%) but the difference is not significant ($p = 0,590$, OR = 1.21).

DISCUSSION:

Autoimmune diseases tend to coexist within individuals and within families, and the concept of an autoimmune diathesis is now widely accepted. As a whole, ADs are estimated to affect 1 in 31 Americans. Although they have been traditionally considered as separate entities, the concept of shared autoimmunity is gaining acceptance. Several population-based studies have demonstrated positive associations between different autoimmune diseases, allergic diseases, and even between both types. An extensive review of the literature has been performed for this study, and several HLA coincidences have been found.

The analysis of the temporal relationship between the EDS onset and the presentation of the IDs showed that in 15 cases (50%) the diagnosis of the ID preceded the EDS, and in 4 cases both EDS and ID appeared simultaneously (e.g. immediately after the first allergic event in 3 cases). This indicates that immune-mediated responses could have acted as a trigger for narcolepsy in some patients.

It has been suggested that some autoimmune disorders, including MS, share susceptibility genes, and familial cases of MS and NC have been reported. It has also been reported that MS patients have a greater risk for other autoimmune diseases compared to the general population. Using MS and NC as an example, it is clear that the susceptibility to these diseases results from interaction of genes, environment and gene/environment. The prevalence of IDs is high in this series (18.98%), suggesting that narcolepsy might arise on a background of generalized susceptibility to immunopathology. The significantly more severe cataplexy in the group with IDs supports the hypothesis that a higher genetic load in these patients could modulate the symptom expression.

CONCLUSIONS:

- 1- Autoimmune diseases are frequent in narcolepsy-cataplexy, and more frequent than in the general population. This finding supports the idea that narcolepsy is an autoimmune disease.
- 2- Patients with IDs have earlier symptoms of NC. There is a temporal relationship between the onset of the ID and NC.
- 3- The IDs observed in this series of NC patients have a female predominance, suggesting the existence of predisposing factors in women for these diseases.
- 4- Cataplexy is significantly more severe in NC patients with IDs. IDs are a risk factor for severe forms of cataplexy.
- 5- Further studies may identify the clinical and genetic associations between NC and IDs, and, perhaps, it would allow detecting the more severe cases in the early stages of the disease, providing the opportunity for immuno-modulating therapies.

II. INTRODUCCIÓN

La narcolepsia, una enfermedad considerada rara, es sin embargo una de las patologías de sueño que más interés suscita. Sobre su etiología, aún no aclarada, se han publicado numerosos trabajos científicos en los últimos años, muchos de ellos en un intento de demostrar su probable origen autoinmune. Sin embargo, su asociación con otras enfermedades de tipo inmunológico no ha sido estudiada hasta la fecha. A continuación se va a realizar un análisis de los datos que se encuentran en la literatura científica que permitan la elaboración de una hipótesis y objetivos para el presente trabajo.

1- BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA SOBRE LA NARCOLEPSIA

Westphal (1877) y Fisher (1878) realizaron en Alemania las primeras descripciones de narcolepsia-cataplejía. En ambos casos se constataron antecedentes familiares: la madre del paciente de Westphal y la hermana del paciente de Fisher presentaban los mismos síntomas. Gélinau acuñó por primera vez el término “narcolepsia” en 1880, para definir una situación patológica caracterizada por episodios incoercibles de sueño de corta duración que se presentaban en intervalos cortos de tiempo. Addie (1926), Wilson (1927) y Daniels (1934) publican series numerosas de enfermos de narcolepsia-cataplejía. La narcolepsia como tal enfermedad fue descrita por primera vez en perros por Knecht (Knecht y cols., 1973) y Mitler (Mitler y cols., 1974). Los intentos iniciales para determinar su transmisión genética fueron infructuosos, lo que

sugería una etiología diferente en la mayoría de los perros afectados. En 1973 fueron descritos dos perros Doberman narcolépticos en una misma camada, lo que permitió poder demostrar años después una transmisión autosómica recesiva (Baker y cols., 1982). Posteriormente se comunicó la asociación de esta enfermedad con el sistema de histocompatibilidad HLA que da lugar al comienzo de una investigación intensa fundamentada en la hipótesis genética de la narcolepsia. Estos descubrimientos han sido muy importantes, puesto que han permitido poder conocer posteriormente el papel del sistema de hipocretinas en la fisiopatología de la narcolepsia humana. En 1999, Lin (Lin y cols., 1999) demuestra que la narcolepsia canina, cuyo fenotipo es similar al humano, se debe a una mutación del gen del receptor hipocretina 2 (Hcrt2). El descubrimiento de las hipocretinas ha revolucionado la etiología de la narcolepsia humana, aunque no se conoce todavía su mecanismo molecular exacto.

2- DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NARCOLEPSIA

En su definición clásica, y de acuerdo a los criterios publicados en la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) en su primera edición (*American Academy of Sleep Medicine*, 1997), se describe la narcolepsia como una enfermedad caracterizada por “somnolencia diurna excesiva que se asocia típicamente con cataplejas y otros fenómenos relacionados con el sueño REM, tales como parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas”. En la segunda edición de dicha

clasificación (ICSD-2) se establecen tres formas de narcolepsia: narcolepsia con cataplejía, narcolepsia sin cataplejía, y narcolepsia secundaria (*American Academy of Sleep Medicine*, 2005). La forma más frecuente es la narcolepsia con cataplejía, cuyos criterios clínicos se detallan en la Tabla 1. Es un trastorno crónico del sueño con una prevalencia estimada de entre el 0,03% y el 0,16% de la población mundial, dependiendo de la raza, con una incidencia de entre 0.3 y 0.6 casos por 100.000 habitantes y año (Longstreth y cols., 2007). Es un cuadro severo con un gran impacto sobre el rendimiento, las relaciones sociales, la calidad de vida y los aspectos socio-económicos de los pacientes (Jennum y cols., 2012). Se trata todavía hoy en día de una enfermedad infradiagnosticada.

- A.** El paciente manifiesta excesiva somnolencia diurna (ESD) de forma prácticamente diaria durante al menos los últimos tres meses
- B.** Un historial inequívoco de cataplejas, definidas como episodios súbitos y transitorios de pérdida de tono muscular desencadenados por emociones fuertes (como la risa o el llanto), que deben ser generalmente bilaterales y breves (< 2 minutos). La conciencia está preservada, al menos al inicio de los episodios
- C.** La ESD no puede ser explicada por otra patología de sueño, trastorno médico o neurológico, enfermedad mental, uso de medicamentos o abuso de sustancias

TABLA 1 - Criterios clínicos para la narcolepsia con cataplejía de la ICSD-2

El síntoma fundamental consiste en accesos de sueño irresistibles. Otros síntomas asociados a la enfermedad son: un sueño nocturno

perturbado; la aparición del sueño REM (caracterizado por la presencia de los llamados “movimientos oculares rápidos” o *Rapid-Eye Movements*) al inicio del sueño, lo que se denomina como SOREM (*sleep-onset REM*); y la cataplejia. La cataplejia es el único síntoma exclusivo y característico de la narcolepsia, y se define como una pérdida brusca del tono muscular de breve duración (normalmente menos de 2 minutos) desencadenada por emociones (p. ej. risa o tristeza) y sin pérdida de conciencia (Okun y cols., 2002). Los otros síntomas pueden aparecer también en otras personas con un déficit severo de sueño. Los episodios severos de cataplejia pueden producir una debilidad muscular bilateral suficiente como para ocasionar una caída al suelo. Otros episodios pueden ser parciales, afectando sólo los músculos de la cara (con visión doble, trastorno del lenguaje), la musculatura del cuello (con caída de la cabeza) o las extremidades superiores. La conciencia no se ve afectada excepto si el paciente se queda dormido posteriormente, lo que constituye un hecho raro. La cataplejia parece ser el resultado de una hiperexcitabilidad de las vías motoras inhibitorias que se activan normalmente durante emociones fuertes como la risa (Overeem y cols., 2004; Quinto y cols., 2005).

La enfermedad comienza durante la adolescencia y juventud temprana con accesos de sueño irresistibles en situaciones pasivas y siestas no intencionadas, pero también puede presentarse en la infancia o después de los 40 años. La intensidad de los accesos de sueño varía a lo largo del día y entre los diferentes sujetos, y lleva a la aparición de

episodios o “ataques” de sueño no deseados varias veces al día, incluso en situaciones inapropiadas. La duración de estos ataques de sueño puede oscilar entre unos pocos segundos y varios minutos, y los pacientes, de forma característica, se encuentran muy refrescados posteriormente durante bastantes minutos o incluso horas hasta la aparición del siguiente ataque, debido a que existe un “periodo refractario” de la enfermedad durante ese tiempo. Los pacientes narcolépticos presentan además con frecuencia un sueño nocturno perturbado y fragmentado, que puede contribuir de forma parcial a la excesiva somnolencia diurna (ESD) (Harsh y cols., 2000; Broughton y cols., 1994). Sin embargo, al contrario de lo que se suele pensar, los pacientes narcolépticos no pasan mucho más tiempo durmiendo que el resto de las personas durante un ciclo de 24 horas. La edad de comienzo de la ESD es significativamente inferior en mujeres (21,4 años) que en hombres (23,7 años), y el tiempo promedio de retraso en el diagnóstico desde la aparición de los síntomas se ha estimado en 14,6 años (Luca y cols., 2013).

La cataplejía ocurre en la mayoría de los pacientes con narcolepsia, y puede afectar a todos los músculos voluntarios o sólo a algunos. Sin embargo, no es habitual que durante los ataques catapléjicos se produzcan caídas al suelo; cuando es así, se pueden llegar a producir lesiones importantes como fracturas craneales o de huesos largos. La forma más común de cataplejía son, no obstante, los ataques breves que

pueden incluso pasar inadvertidos para las personas que se encuentran alrededor.

Otros síntomas frecuentemente asociados a la enfermedad son las parálisis del sueño (la incapacidad para moverse tras un despertar durante la noche) y las alucinaciones hipnagógicas (que ocurren de forma característica al inicio del sueño) e hipnopómpicas (al despertar) (Overeem y cols., 2001), pero que no son específicas de la narcolepsia, pudiendo presentarse como una manifestación aislada en un 3-5% de la población. Como la cataplejía, son manifestaciones anormales como consecuencia de una intromisión anormal del sueño REM durante la vigilia. Las parálisis del sueño son una experiencia a menudo aterradora que ocurre de forma característica al inicio del sueño o al despertarse. Los pacientes se encuentran paralizados, con imposibilidad de mover las extremidades, hablar o incluso respirar profundamente, aunque son conscientes de lo que está ocurriendo y recuerdan todo el episodio posteriormente. Con frecuencia se acompañan de alucinaciones, y raramente duran más allá de unos pocos minutos.

Las alucinaciones aparecen bien por la noche o durante las siestas diurnas. Su característica fundamental es que son multisensoriales, lo que las diferencia de las alucinaciones psicóticas que son auditivas y ocurren también durante la vigilia. Son habitualmente visuales, pero los contenidos táctiles, auditivos e incluso en forma de percepciones vestibulares (como la sensación de caída al vacío) no son infrecuentes.

Los contenidos visuales consisten normalmente en formas simples de tamaño constante o cambiante, pero pueden verse imágenes de personas o animales. Los contenidos auditivos pueden incluir desde sonidos aislados hasta melodías elaboradas. Las alucinaciones con contenidos más complejos de tipo visual y auditivo, como por ejemplo sentir que hay intrusos entrando en la casa, sensación de levitación o incluso de experiencias extracorpóreas, son también relativamente frecuentes (Guilleminault y Cao, 2011).

3 - FISIOPATOLOGÍA DE LA NARCOLEPSIA

El conocimiento sobre la fisiopatología de la narcolepsia ha sufrido grandes avances en los últimos tiempos. Hace tan sólo algunos años dos grupos de investigación independientes descubrieron de forma simultánea un par de neuropéptidos involucrados en ella: un grupo los denominó hipocretina-1 y 2 debido a sus similitudes con la secretina (De Lecea y cols., 1998); el otro grupo los llamó orexina-A y orexina-B debido a su supuesto papel sobre el control del apetito (Sakurai y cols., 1998), y posteriormente quedó claro que hipocretinas y orexinas eran en realidad la misma sustancia. Las hipocretinas 1 y 2 se unen a dos receptores específicos (Hcrtr1 y Hcrtr2), pero la hipocretina-2 tiene menor afinidad por el receptor Hcrtr1. Con posterioridad se pudo demostrar que la forma esporádica de la narcolepsia en humanos se asocia con niveles extremadamente bajos o ausentes de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Nishino y cols., 2001; Ripley y cols.,

2001; Overeem y cols., 2002). Nishino (Nishino y cols., 2000) confirmó además que más del 90% de los pacientes con narcolepsia-cataplejía tienen niveles indetectables en LCR, mientras que mostraba niveles normales en sujetos control con diferentes enfermedades neurológicas, con la única excepción de unos pocos casos con una forma muy severa de síndrome de Guillain-Barré y un caso de coma mixedematoso.

Hoy en día se ha confirmado que la narcolepsia humana está causada por un déficit en la neurotransmisión hipocretinérgica hipotalámica, motivada por una pérdida selectiva de neuronas productoras de hipocretinas (Overeem y cols., 2008). La idea de que dicha disminución en los niveles de hipocretinas tendría lugar previamente al inicio de los síntomas de la enfermedad ha sido generalmente aceptada, pero no ha sido hasta hace poco que esta relación causal ha podido ser demostrada (Savvidou y cols., 2013). Para poder comprender mejor el papel de las hipocretinas, se exponen a continuación los mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia, las hipocretinas y su relación con la narcolepsia.

3.1 - LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

En 1916 un neurólogo vienés, Constantin von Economo, comenzó a observar pacientes con un nuevo tipo de encefalitis que atacaba de forma específica a regiones del cerebro que regulan el sueño y la vigilia (Von Economo, 1930) y escribe: “es muy probable que la narcolepsia de

Gelineau y Westphal se deba a una enfermedad desconocida localizada en esa zona”. A este trastorno se le denominó “encefalitis letárgica”, que recorrió Europa y Norteamérica durante la segunda década del siglo XX. Aunque el virus que la provocó nunca fue identificado, von Economo fue capaz de localizar las áreas del cerebro cuya lesión causaba alteraciones en la regulación del ciclo sueño-vigilia (ver Figura 1). En este dibujo la zona rayada en oblicuo señala la localización en la unión entre el troncoencéfalo y en cerebro anterior cuya lesión causaba somnolencia continua. La zona rayada en horizontal señala la región en el hipotálamo anterior cuya lesión provocaba insomnio prolongado. La flecha apunta a la región entre ambas, incluyendo el hipotálamo lateral posterior.

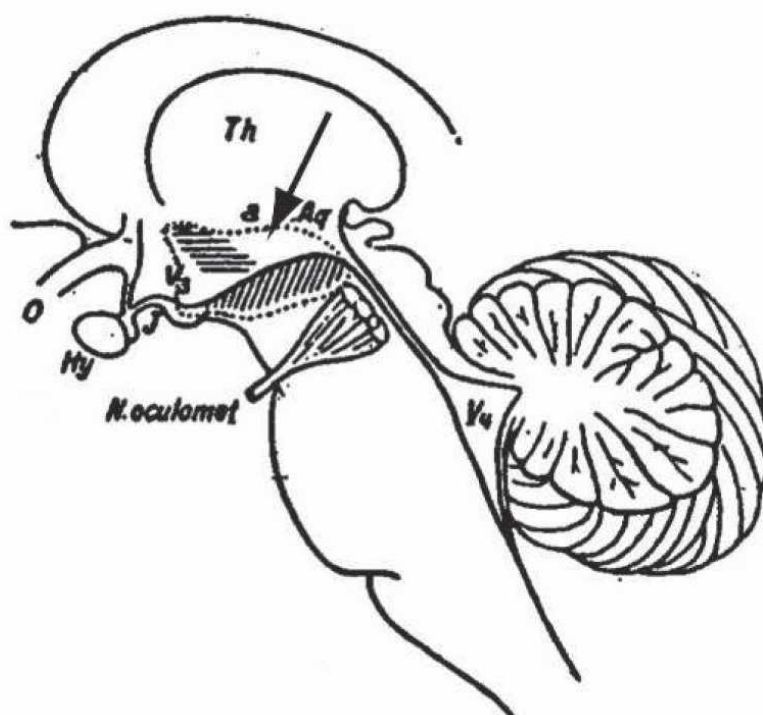


FIGURA 1 – Dibujo original tomado del trabajo de von Economo

Von Ecomono sugirió que la narcolepsia era provocada por una lesión en esta última localización. Propuso, en consecuencia, la existencia de un sistema activador ascendente con origen en el troncoencéfalo que mantendría al cerebro anterior despierto. La precisión de estas observaciones sólo ha podido ser apreciada a partir de la pasada década. Durante los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial, algunos investigadores demostraron que esta influencia está mediada por una vía activadora ascendente que se inicia en la protuberancia anterior y cruza a través de la formación reticular mesencefálica. Esto llevó a la difusión del concepto de “sistema activador reticular ascendente” (Moruzzi y Magoun, 1949; Starzl y cols. 1951), vigente hoy en día.

Los estudios de los años 1970 y 1980 pudieron clarificar la naturaleza de esta vía (ver Figura 2) (Saper y cols., 2005). Esta vía tiene dos ramas principales. La primera (en amarillo) se origina en las neuronas colinérgicas (ACh) de la parte alta de la protuberancia, los tegmentos pedúnculo-pontino (PPT) y laterodorsal (LDT). Estas vías facilitan la activación tálamo-cortical. Una segunda vía (en rojo) activa el córtex cerebral para facilitar el procesamiento de la información talámica. Esta segunda vía se origina en grupos de neuronas monoaminérgicas que incluyen el núcleo tuberomamilar (TMN) que contiene histamina (His), los núcleos dorsal y medial del rafe que contienen serotonina (5-HT), y el locus coeruleus (LC) que contiene noradrenalina (NA). Esta vía recibe también aferencias de neuronas peptidérgicas del hipotálamo

lateral (LH) que contienen orexinas (ORX) (Peyron y cols., 1998), y del cerebro anterior basal (BF) que contienen ácido-gamma-aminobutírico (GABA) o ACh. Las células colinérgicas de PPT y LTD son la principal aferencia desde el troncoencéfalo hasta el tálamo. Sus neuronas disparan más rápido durante la vigilia y el sueño REM, que se acompaña característicamente de una activación cortical, pérdida de tono muscular y sueños más activos (Strecker y cols., 2000), y se encuentran mucho menos activas durante el sueño no-REM (NREM), cuando la actividad cortical es baja. Su importancia es crucial ya que funcionan como un mecanismo de “puerta” que puede bloquear la transmisión entre el tálamo y el córtex.

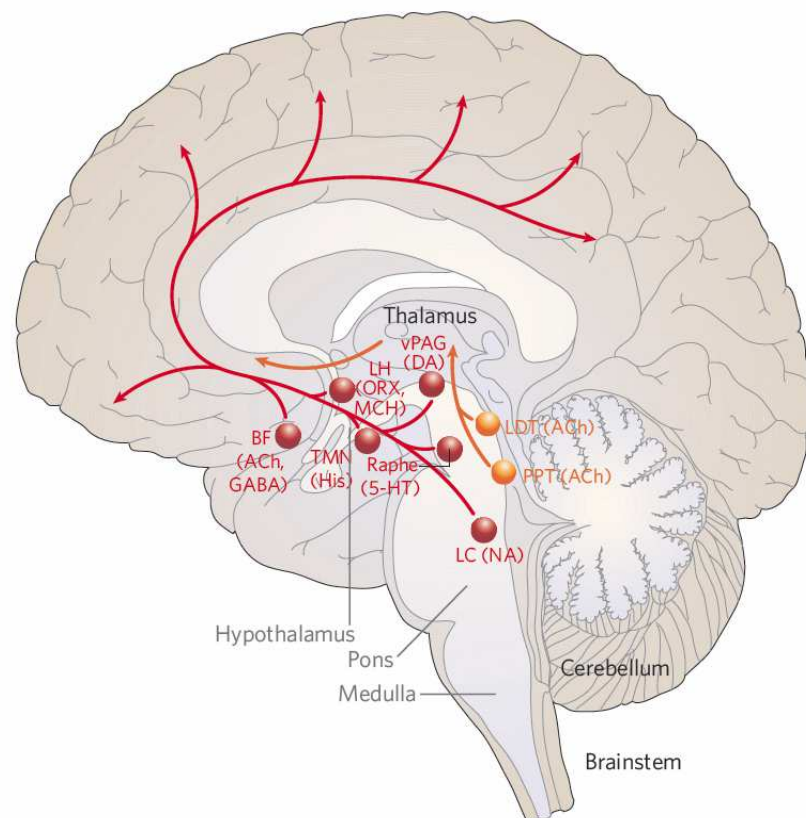


FIGURA 2 – Esquema del sistema activador ascendente (Saper y cols., 2005)

La segunda principal aportación de von Economo fue la manifestación opuesta en algunos pacientes con encefalitis letárgica que, lejos de tener somnolencia, manifestaban insomnio. Durante los años 1980 y 1990 varios grupos de investigadores identificaron un grupo de neuronas, el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO), con aferencias sobre las estructuras del hipotálamo y troncoencéfalo involucradas en la vigilia (Figura 3). Las neuronas del VLPO se encuentran primariamente activas durante el sueño y contienen neurotransmisores inhibitorios (galanina y GABA) (Gaus y cols., 2003; Szymusiak y cols., 1998). Sus observaciones sugerían que la lesión del VLPO podría haber sido la causa del insomnio en los pacientes de von Economo.

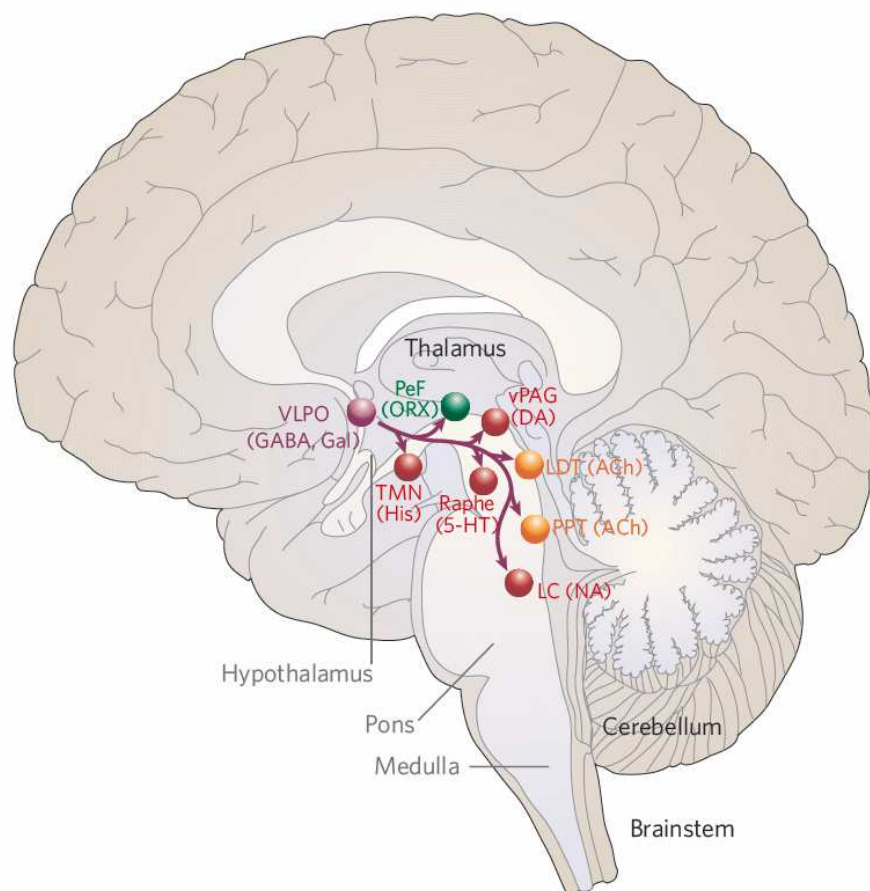


FIGURA 3 - Principales proyecciones del VLPO sobre el sistema activador ascendente (Saper y cols., 2005)

3.2 - EL SISTEMA DE HIPOCRETINAS Y SU RELACIÓN CON LA NARCOLEPSIA

Las hipocretinas 1 y 2 (orexinas A y B) son dos neuropéptidos excitatorios producidos en la región dorsolateral del hipotálamo y cuya función fundamental, como se ha comentado, es promover el estado de vigilia, así como la ingesta de alimentos y regular el gasto energético (Sutcliffe y de Lecea, 2000). Los estudios con animales han podido demostrar que las hipocretinas promueven la vigilia e inhiben el sueño REM. In vitro, las hipocretinas tienen un efecto excitatorio sobre el locus coeruleus (LC) y las neuronas aminérgicas (Hagan y cols., 1999; Yamanaka y cols., 2002). Por tanto, un déficit de hipocretinas conduce a un sueño REM anormal y a la aparición de ESD (Brooks y Guilleminault, 2001). La cataplejía, las parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas son todas ellas manifestaciones de intrusiones inapropiadas del sueño REM en el estado de vigilia. El sueño REM tiene su origen en las neuronas colinérgicas de la protuberancia cerebral, y es inhibido por las neuronas monoaminérgicas del LC y el rafe dorsal. Las células del LC se encuentran normalmente activas durante la vigilia, y cesan en su actividad durante el sueño REM y la cataplejía. En consecuencia, una pérdida de la neurotransmisión hipocretinérgica provocaría la mencionada aparición del sueño REM en situaciones inapropiadas.

Este mecanismo se puede observar representado de forma esquemática en la Figura 4, en lo que se ha denominado como un circuito de tipo “flip-flop”, término utilizado en ingeniería eléctrica para definir circuitos con transiciones abruptas cuyo objetivo es evitar las situaciones intermedias. Durante la vigilia (a), las neuronas monoaminérgicas de LC y TMN inhiben al VLPO. Las neuronas hipocretinérgicas (Hcrt) actúan reforzando el tono monoaminérgico, lo que contribuye a inhibir secundariamente al VLPO. Durante el sueño (b) las neuronas del VLPO inhiben a los núcleos monoaminérgicos así como a las neuronas Hcrt; esto último evitaría a su vez la activación de las neuronas monoaminérgicas que ocasionarían una interrupción del sueño.

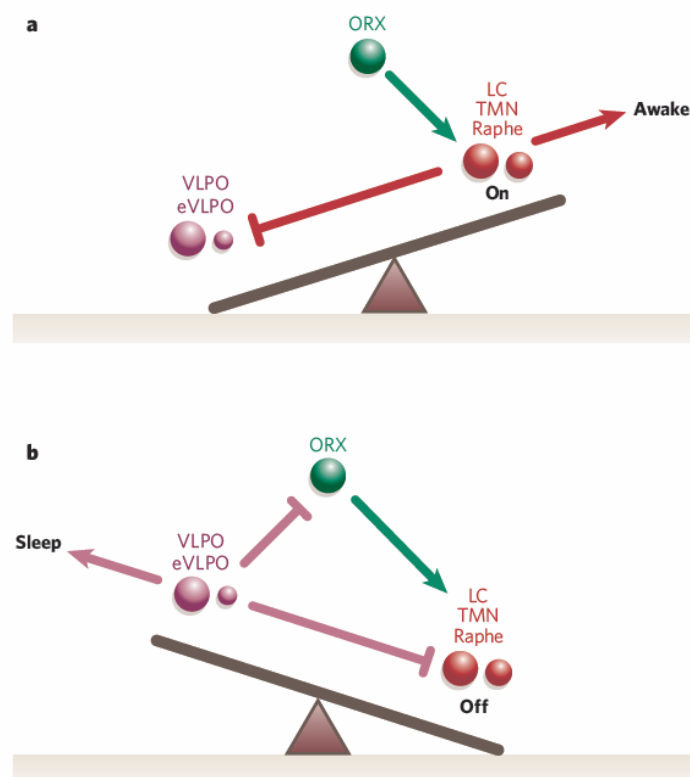


FIGURA 4 – Diagrama esquemático del circuito flip-flop. (a) vigilia; (b) sueño (Saper y cols., 2005)

Tras el descubrimiento inicial de las hipocretinas (De Lecea) u orexinas (Sakurai), y su relación con la fisiopatología de la narcolepsia, los estudios se han centrado en demostrar los mecanismos de destrucción de las neuronas que las producen. La mayoría de ellos se han centrado en el estudio de cerebros de narcolépticos ya fallecidos. De esta forma, Thannickal (Thannickal y cols., 2000 y 2003) pudo describir una disminución en el número de neuronas hipocretinérgicas cercana al 85-95%, en asociación con gliosis en el área hipotalámica (ver Figura 5).

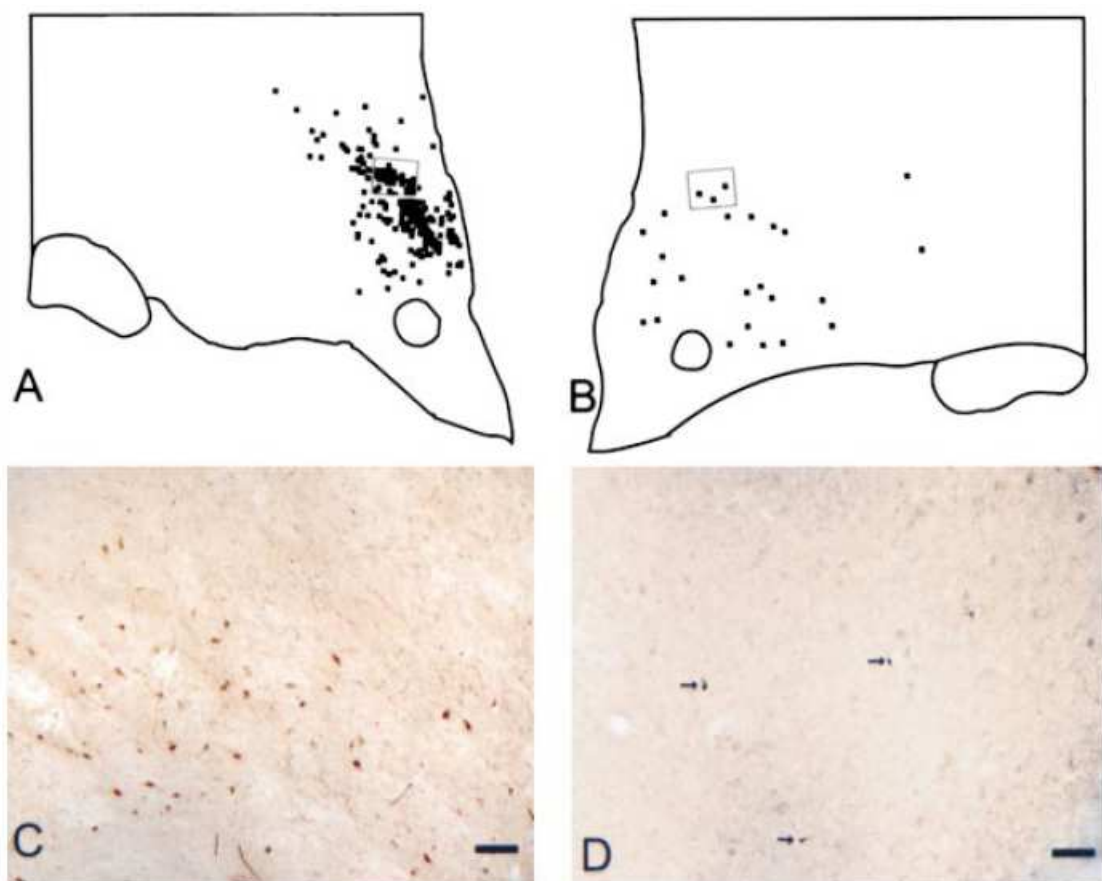


FIGURA 5 - Distribución de neuronas hipocretinérgicas en el área hipotalámica dorsomedial de un sujeto normal (A y C) y un paciente narcoléptico (B y D). Las flechas en la imagen D indican los somas de las neuronas Hcr (Thannickal y cols., 2000).

Este proceso de gliosis es consistente con la idea de un proceso degenerativo neuronal, y el mecanismo extremadamente específico de destrucción celular sugiere un origen autoinmune. Más allá de los análisis histológicos realizados, un estudio de espectroscopia llevado a cabo en 2004 por Lodi mediante RM protónica (H-RMN) pudo evidenciar *in vivo* la existencia de pérdida neuronal en el hipotálamo de pacientes narcolépticos (Lodi y cols., 2004). El estudio, llevado a cabo en 23 narcolépticos, utilizó la medición de n-acetil aspartato (NAA), un marcador que se encuentra disminuido cuando existe destrucción neuronal (ver Figura 6). La disminución observada en el contenido de NAA en el hipotálamo de pacientes narcolépticos constituye una evidencia directa de que la pérdida de neuronas es la principal característica patogénica de la enfermedad.

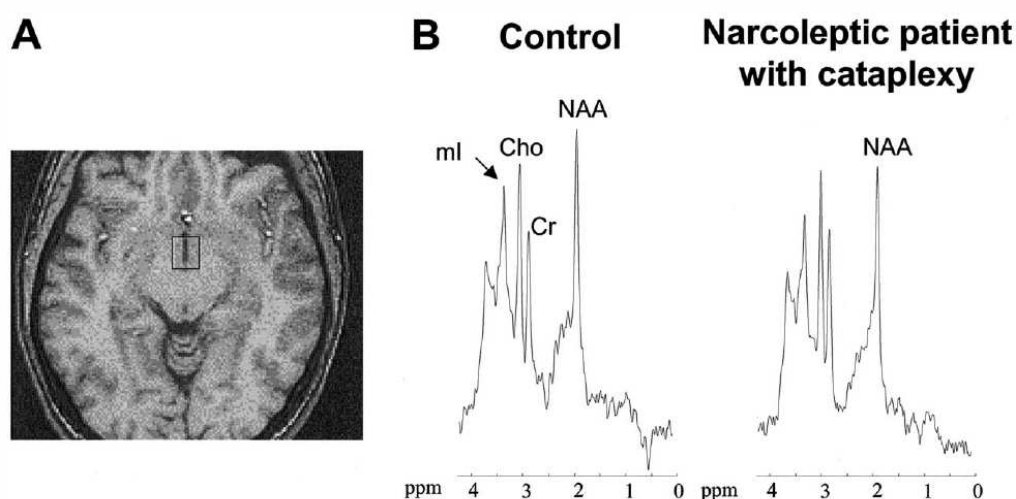


FIGURA 6 - B) Bajos niveles de NAA en el hipotálamo de un paciente narcoléptico comparado con un sujeto control. A) Localización del área de interés (Lodi y cols., 2004).

3.3 - LA TEORÍA AUTOINMUNE

3.3.1 - ASPECTOS GENÉTICOS Y FAMILIARES

Basándose en su estrecha vinculación con el complejo HLA (*Human Lekocyte Antigen*), también llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), se ha postulado que la narcolepsia podría tener una naturaleza autoinmune, si bien hasta la fecha no se ha podido obtener ninguna evidencia directa de ello. Los factores genéticos juegan un papel muy importante ya que los familiares en primer grado tienen un riesgo del 1-2% de desarrollar la narcolepsia (Guilleminault y cols., 1989; Mignot, 1998; Kadotani y cols., 1998), que es 30 o 40 veces superior a la prevalencia estimada en la población general. Esto constituye una demostración de que existen factores genéticos que predisponen a la enfermedad. Sin embargo, entre gemelos homocigóticos (cuando los dos alelos de un gen codifican la misma información para un carácter) con uno de ellos afectado por la narcolepsia, tan sólo en el 25% de los casos el otro gemelo lo está también, lo cual demuestra a su vez que los factores genéticos tienen sólo una influencia parcial en el desarrollo de la enfermedad.

Algunos estudios han descrito un patrón estacional de nacimiento en la enfermedad, lo cual sugiere que factores ambientales específicos podrían funcionar como activadores (Dauvilliers y cols., 2003a; Dahmen

y Tonn, 2003). Así, en dos grandes estudios se detectaron más casos entre los nacidos en marzo y menos entre los nacidos en septiembre. Este hecho, sin embargo, ha sido desmentido posteriormente (Donjacour y cols., 2011). Hace algunos años también se describió que más de la mitad de los pacientes relataban eventos vitales importantes durante el año precedente a la aparición de los síntomas, tales como problemas familiares, situaciones de privación de sueño o traumatismos craneales (Orellana y cols., 1994). Sin embargo, el papel de estos factores ambientales no ha sido todavía claramente determinado.

Existen numerosos trabajos científicos que describen casos de narcolepsia sintomática en pacientes con enfermedades neurológicas autoinmunes como la esclerosis múltiple (EM) o la encefalomiелitis aguda diseminada (Kanbayashi y cols., 2001; Gledhill y cols., 2004; Nishino y Kanbayashi, 2005). Estos trastornos causan lesiones focales en el hipotálamo, demostrando así que un mecanismo autoinmune puede dañar el sistema de hipocretinas. Sin embargo, con la excepción de estos casos raros, la mayoría de los pacientes sufren la forma esporádica (no familiar) de la narcolepsia, si bien los factores genéticos juegan todavía un papel importante en ellos. Tan sólo un 1-4% de casos de narcolepsia tienen un patrón familiar, y el mecanismo de herencia es de forma típica autosómico dominante (Billiard y cols., 1994). Los casos familiares múltiples genuinos, con varias generaciones afectadas, son muy raros.

Sobre el complejo HLA, se sabe que está formado por un grupo de genes en el brazo corto del cromosoma 6, que poseen la información de ciertas glicoproteínas de la membrana plasmática que se encuentran en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo (incluidos los leucocitos, donde fueron detectadas por primera vez), y que están implicadas en la presentación de antígenos a los linfocitos T y en la diferenciación de lo propio y lo ajeno en el sistema inmunitario. Se agrupan en genes de clase I (que codifican las proteínas HLA-I) y genes de clase II (que codifican las proteínas HLA-II). Estas glicoproteínas, cuyo complejo funcional está formado por dos cadenas, una α y una β (cada una de ellas con dos dominios, $\alpha 1$ y $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$), se expresan sobre todo en las células presentadoras de antígeno (dendríticas y fagocíticas, así como los linfocitos B), donde presentan los péptidos antigénicos extracelulares procesados a los linfocitos T cooperadores (CD4+). El péptido antigénico se aloja en una hendidura formada por los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$. Estas hendiduras son muy específicas, ya que en ellas sólo pueden introducirse cierto tipo de residuo del péptido, lo cual impone un modo de unión muy preciso entre el péptido y la molécula HLA. Esto implica que cada variante de molécula HLA podrá unir específicamente sólo aquellos péptidos que encajen adecuadamente en su hendidura, que es variable para cada alelo.

Existen tres genes HLA de clase I, denominados en humanos HLA-A, HLA-B y HLA-C, y cada persona hereda un juego de cada progenitor, de forma que cualquier célula de un individuo podrá expresar 6 tipos

diferentes de moléculas HLA-I. Las moléculas HLA-II presentan 5-6 isotipos, y pueden agruparse en: "clásicas", que presentan péptidos a los linfocitos T CD4+ (dentro de este grupo están HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR); y "no clásicas" o accesorias, con funciones intracelulares ya que no están expuestas en la membrana celular, sino en membranas internas de los lisosomas (en este grupo se incluyen HLA-DM y HLA-DO). Cada individuo hereda un par de genes HLA-DP (DPA1 y DPA2, que codifican las cadenas α y β), un par de genes HLA-DQ (DQA1 y DQA2, para las cadenas α y β), un gen HLA-DR α (DRA1) y uno o dos genes HLA-DR β (DRB1 y DRB3, DRB4 o DRB5). Así, un individuo heterocigoto puede heredar 6 u 8 alelos de clase-II, tres o cuatro de cada progenitor. El juego de alelos presente en cada cromosoma se denomina haplotipo HLA. En humanos cada alelo HLA recibe un número, de forma que el haplotipo de un individuo puede ser enormemente variado (p. ej. HLA-A2, HLA-B5, HLA-DR3, etc.). Así, se conocen más de 300 para el lugar A, alrededor de 500 para el B, más de 150 para el C, 400 para DR y más de 50 para DQ, y su cifra aumenta de forma constante (ver Figura 7).

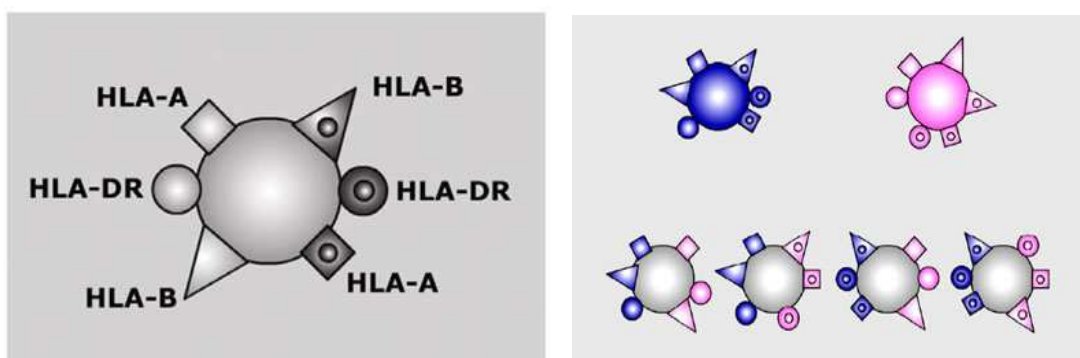


FIGURA 7 - Sistema HLA. El gráfico de la izquierda ilustra la infografía utilizada para representar los diferentes haplotipos. El de la derecha muestra la forma en que los hijos heredan la mitad de los haplotipos de cada progenitor

Los estudios de investigación desarrollados a comienzo de los años 1980 sobre la genética de la narcolepsia encontraron una asociación con dos antígenos HLA de clase II, DR2 y DQ1. El grupo de Honda y colaboradores fue el primero que comunicó la asociación de la narcolepsia con el sistema HLA (Juji y cols., 1984). Al principio se demostró que todos los pacientes narcolépticos en Japón portaban el subtipo DR2, lo cual fue refutado posteriormente en caucasianos con el mismo nivel de evidencia. El primer estudio llevado a cabo en individuos de origen europeo fue desarrollado por Langdon (Langdon y cols., 1984), en una cohorte de 37 sujetos narcolépticos que expresaban el alelo DR2 en todos los casos. Los estudios posteriores demostraron la existencia de varios alelos, y DQB1*06:02, un subtipo del DQ1, estaba estrechamente asociado a la narcolepsia en el 85-95% de los casos (Mignot y cols., 1994), constituyendo desde entonces el mejor marcador HLA para la enfermedad.

Posteriormente, Mignot estudió una población de 509 pacientes (421 con cataplejía y 88 sin ella) y describió que DQA1*01:02 y DQB1*06:02 son los principales factores genéticos de susceptibilidad para la narcolepsia en el complejo HLA de clase II, y que el alelo DQB1*06:02 era un marcador más sensible para la narcolepsia que DRB1*15 (DR2) en todos los grupos étnicos (Mignot y cols., 1997). También determinó la contribución del sistema HLA a la gravedad del síndrome: si bien el 76,1% de los pacientes con cataplejía eran portadores del HLA

DQB1*06:02, en los casos de cataplejía severa dicho alelo estaba presente en el 94,8% de los casos, frente al 54,2% de los casos leves.

El haplotipo completo asociado con la narcolepsia es: DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02. En 2001, un estudio multiétnico en el que participaron 420 pacientes con cataplejía (77 afroamericanos, 238 caucasianos y 105 japoneses) demostró que ser homocigoto para el alelo DQB1*06:02 (pero no para el HLA DRB1*15:01) confiere un mayor riesgo de padecer la enfermedad que los heterocigotos para el mismo locus (Mignot y cols., 2001). Sin embargo, si bien este haplotipo es necesario para la enfermedad, no es suficiente y no constituye, por tanto, un factor predictivo de la enfermedad ya que más del 99% de los sujetos DQB1*06:02 positivos (199 de cada 200) no la desarrollan. El alelo HLA DQB1*03:01 es otro factor de susceptibilidad en los sujetos heterocigotos para DQB1*06:02. Sin embargo, DQB1*05:01 y DQB1*06:01 demostraron en este estudio ser un factor de protección para la narcolepsia.

La relación entre el alelo HLA DQB1*06:02 y la narcolepsia fue demostrada también por Okun (Okun y cols., 2002), quien estudió 482 pacientes narcolépticos y propuso que dicho alelo se correlacionaba con pacientes de mayor edad, una aparición de los síntomas más precoz que, además, eran más intensos, con algunos rasgos propios de la cataplejía y con ciertos parámetros en los estudios polisomnográficos realizados. En este contexto, propuso que la determinación de dicho

alelo podría ser una alternativa a otros métodos invasivos para validar el diagnóstico. Descubrió una estrecha relación entre la positividad para DQB1*06:02 y la cataplejía: estaba presente en el 92-93% de los casos cuyos ataques de cataplejía se desencadenaban con emociones fuertes como la risa. Esto confirmó a dicho alelo como un marcador específico de la auténtica cataplejía.

Hong (Hong y cols., 2007) estudió 163 pacientes coreanos con somnolencia diurna de diversa etiología (79 narcolépticos con cataplejía y 22 sin cataplejía, 19 con hipersomnia idiopática, 43 casos complejos) y confirmó que la deficiencia de hipocretina se correlacionaba con la presencia del alelo DQB1*06:02, y que el 81% de los narcolépticos con cataplejía presentaba al mismo tiempo dicho alelo y ausencia de hipocretinas en LCR. Estudios recientes han demostrado que la frecuencia de HLA DQB1*06:02 es distinta en los niños que en los adultos afectados por narcolepsia, tanto si ésta se acompaña de cataplejía como si no (Nevsimalova y cols., 2013). Esta diferencia oscila entre el 93,7% (adultos) y el 92,6% (niños) con cataplejía, y entre el 78,6% (adultos) y el 52,9% (niños) sin cataplejía.

Martins-da-Silva (Martins-da-Silva y cols., 2014) ha mostrado recientemente los resultados de un estudio en Portugal sobre un total de 113 pacientes con ESD, de los cuales 38 presentaban narcolepsia con cataplejía y 13 sin cataplejía, encontrando que el alelo HLA DQB1*06:02 estaba más representado en los pacientes con cataplejía (71%) y sin

cataplejia (46%), frente al 16% en el grupo control. La importancia de este estudio radica en la proximidad geográfica con España, donde no se ha realizado un estudio parecido, por lo que dichos datos podrían ser similares a la población española. Los resultados de los diferentes estudios sobre marcadores HLA publicados hasta la fecha se pueden ver compendiados en la Tabla 2.

	Población estudiada	Resultados
Langdon y cols. (1984)	37 pacientes. Origen europeo	100% de pacientes son HLA-DR2
Mignot y cols. (1997)	421 NC, 88 N. Diversos grupos étnicos	Positivos para DQB1*06:02: NC 76,1%; N 40,9%
Mignot y cols. (2001)	420 NC. Japoneses, afroamericanos y europeos	Casi todos son DQA1*01:02 y DQB1*06:02
Okun y cols. (2002)	NC: origen europeo (353), afroamericanos (64), asiáticos (32), latinos (26), mestizos (9)	92% son DQB1*06:02 independientemente de la etnia
Jeong y cols. (2007)	56 NC, 16 N. Coreanos	89,3% de NC son positivos para DQB1*06:02, frente a 50% en N
Hong y cols. (2007)	163 pacientes con ESD (100 N), 211 controles. Coreanos	DQB1*06:02 asociado con deficiencia de hipocretina (100% frente a 13%)
Nevsimalova y cols. (2013)	109 NC, 39 N. Adultos y niños. República Checa	HLA DQB1*06:02 en NC: 93,7% (adultos), 92,6% (niños). En N: 78,6% (adultos), 52,9% (niños)
Martins-da-Silva y cols. (2014)	38 NC, 13 N, 206 controles. Portugal	HLA DQB1*06:02 en 46% de N, 71% de NC y 16% de controles

TABLA 2 – Estudios realizados sobre la genética de la narcolepsia. NC: narcolepsia con cataplejia; N: narcolepsia sin cataplejia

Un extenso estudio llevado a cabo en Europa recientemente sobre un total de 1.261 narcolépticos demostró que el locus DQB1 constituye el principal factor genético involucrado en la susceptibilidad o protección contra la enfermedad (Tafti y cols., 2014). Además de los anteriormente descritos, se han hallado en este estudio otros dos alelos, DQB1*02 y DQB1*06:09, que confieren protección para la enfermedad, y DQB1*06:02 se confirma como el principal factor de riesgo, en concreto 251 veces superior al resto de la población (OR=251). Además, ya era conocido de antes que los pacientes DQB1*06:02 positivos entran en fase REM más precozmente en las pruebas de sueño, tienen episodios de cataplejía más prolongados, mayor fragmentación del sueño nocturno y mayor ESD (Mignot y cols., 1999). Por otro lado, la molécula codificada por el HLA-DQA1*01:02/DQB1*06:02 se ha mostrado como un factor de protección contra la diabetes de tipo 1 (Siebold y cols., 2004). La prevalencia del alelo DQB1*06:02 varía entre los diferentes países y regiones, y se estima en un 20% de la población europea. En nuestro entorno, se estima en un 15% de la población en el sur de España y un 20% en el norte (*Allele Frequencies Website*, 2013). En el área de Madrid, donde se ha llevado a cabo este estudio, se estima entorno al 15% (J.L. Vicario, datos no publicados).

En la actualidad todavía no está claro cómo algunos alelos HLA específicos predisponen a ciertas enfermedades autoinmunes. Una hipótesis es que las asociaciones observadas son el resultado de péptidos causantes de estas enfermedades que tienen una fuerte

afinidad por algunos alelos HLA, y en consecuencia una mayor probabilidad de ser presentados a células T auto-reactivas, induciendo la respuesta autoinmune en sujetos portadores de dichos alelos. Otra posibilidad es que los alelos HLA asociados con enfermedades podrían condicionar los receptores de células T (TCR) durante el desarrollo de dichas células en el timo, determinando la selección de clones potencialmente auto-reactivos. En cualquier caso, la relevancia que el sistema HLA tiene en la narcolepsia apoya, como ya se ha mencionado, su origen autoinmune. Según Jones (Jones y cols., 2006) y Siebold (Siebold y cols., 2004), este proceso autoinmunitario podría ser el resultado de la conformación del bolsillo o *pocket* P4 de la estructura molecular tridimensional del DQB1*06:02, que supuestamente es el responsable de la unión del péptido de hipocretina.

3.3.2 - OTRAS EVIDENCIAS SOBRE SU ORIGEN AUTOINMUNE

Aunque la mayoría de los pacientes con la forma esporádica de la narcolepsia son HLA DQB1*06:02 positivos, otros pacientes con síntomas incuestionables de la enfermedad son negativos para este alelo (Lin y cols., 2001). Es más, más de un tercio de los pacientes pertenecientes a los casos familiares genuinos son DQB1*06:02 negativos (Singh y cols., 1990), lo que apunta a la participación de otros genes. A diferencia de los perros (Hungs y cols., 2001), el déficit de hipocretinas no es consecuencia de mutaciones en el receptor, y esto sugiere una compleja etiología genética. La heterogeneidad genética ha

sido precisamente unos de los principales problemas a la hora de estudiar muchas enfermedades, ya que el estudio de varios genes con las técnicas estándar supone un elevado coste económico y de tiempo. Los estudios de secuenciación masiva (GWAS o *Genome-Wide Association Studies*) han venido a solventar este problema, ya que permiten analizar el genoma completo de un individuo y las enfermedades con heterogeneidad genética, con un coste muy inferior y en un tiempo reducido.

Un GWAS en población japonesa evidenció la existencia de dos nuevos genes que confieren susceptibilidad para la narcolepsia, CPT1B y CHKB (Miyagawa y cols., 2008), pero no ha sido conformado en europeos. Otro GWAS en narcolépticos caucasianos (Hallmayer y cols., 2009), todos ellos DQB1*06:02 positivos, identificó una asociación con tres SNPs (*Single Nucleotid Polymorphism* o polimorfismo de nucleótido simple, también llamados “snips”) en el locus del receptor alfa de las células T (T-cell receptor- α , o TCRA) situado en el cromosoma 14, lo que apoya la hipótesis autoinmune. El TCR se expresa en la superficie de las células T y consta de una cadena α y una β . Juega un papel importante en el reconocimiento de los antígenos unidos a las moléculas HLA. Se producen recombinaciones de DNA dentro de los *loci* TCR para crear un inmenso número de receptores. Esta fue la primera asociación genética documentada con el locus del TCRA, que codifica el principal receptor para la presentación de los péptidos HLA. Posteriormente, otro GWAS realizado sobre 562 narcolépticos europeos encontró una asociación con

un efecto protector del haplotipo DRB1*13:01-DQB1*06:03 (Hor y cols., 2010).

Cvetkovic-Lopes desarrolló un modelo transgénico en ratones para identificar péptidos dentro de las neuronas hipocretinérgicas que pudieran actuar como potenciales dianas autoinmunes (Cvetkovic-Lopes y cols., 2010). Un análisis inicial descubrió la presencia de un tipo de antígeno denominado TRIB2, que anteriormente había sido identificado como un auto-antígeno en la uveitis autoinmune (Zhang y cols., 2005), dentro de las neuronas hipocretinérgicas de estos ratones. Los estudios mediante ELISA realizados posteriormente en el suero de pacientes con narcolepsia mostraron niveles elevados de anticuerpos anti-TRIB2 comparado con los sujetos control. Estos niveles eran más altos al inicio de los síntomas de la enfermedad, disminuían después de 2-3 años y posteriormente se estabilizaban en niveles claramente superiores a los controles. Estos resultados indicaban por primera vez que TRIB2 es un auto-antígeno en la forma humana de la narcolepsia, y que los anticuerpos anti-TRIB2 se dirigen de forma específica contra las neuronas Hcrt conduciendo a su desaparición final y a un déficit hipocretinérgico (ver Figura 8). Además, los niveles de anticuerpos anti-TRIB2 específicos mostraban una correlación directa con la severidad de la enfermedad.

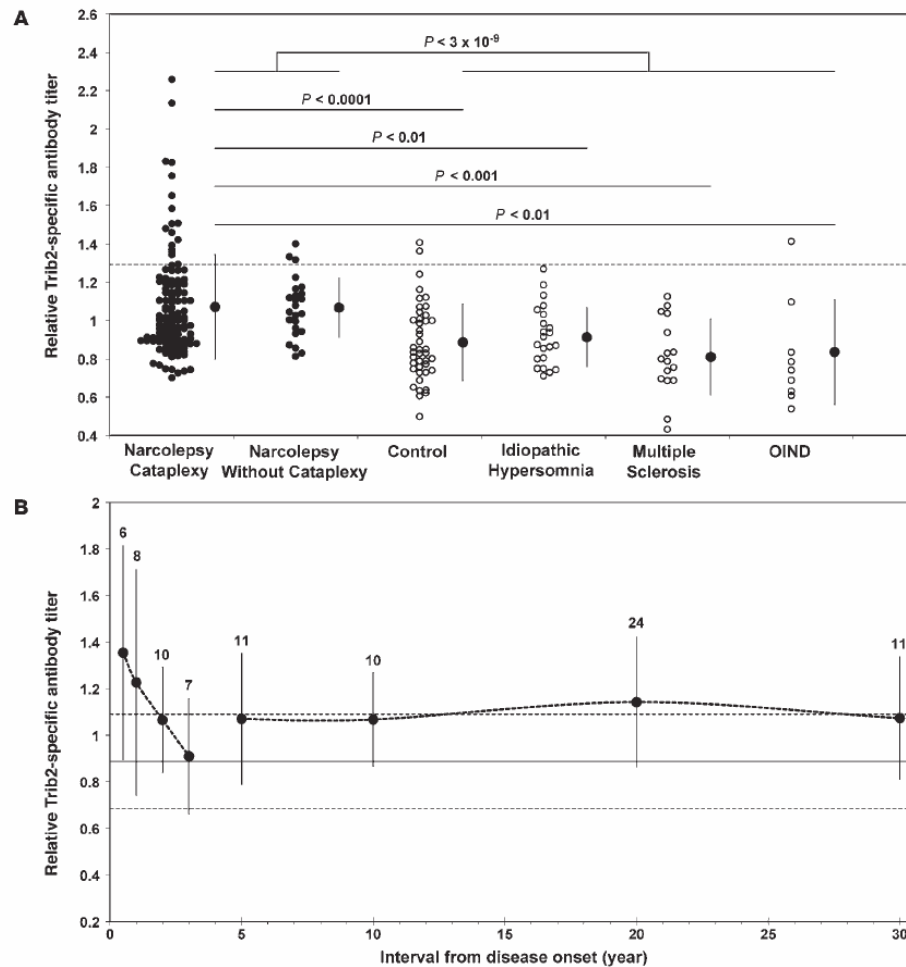


FIGURA 8 - (A) Determinación mediante ELISA de anticuerpos anti-TRIB2 en suero de pacientes con narcolepsia, otras enfermedades neurológicas y en controles (OIND = otras enfermedades neurológicas inflamatorias). (B) Títulos promedio de dichos anticuerpos en diferentes intervalos desde el inicio de la enfermedad, con un descenso máximo en los primeros 2-3 años. Los números indican el número de pacientes narcolépticos en cada intervalo (Cvetkovic-Lopes y cols., 2010)

Por tanto, la presencia de auto-anticuerpos reactivos en la narcolepsia humana aporta una evidencia que apoya la teoría autoinmune. Como apoyo a estos hallazgos, recientemente Katzav administró anticuerpos anti-TRIB2 intracerebralmente a ratones, ocasionando la pérdida posterior de neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo lateral de estos ratones, que desarrollaban tras cuatro

semanas un cuadro de somnolencia prolongada, inmovilidad y ataques de cataplejia (Katzav y cols., 2013). Este estudio constituye la prueba de que es posible una transmisión pasiva de la enfermedad, y la confirmación de su mecanismo autoinmune. Sin embargo, con anterioridad a dicho estudio Dauvilliers no había podido hallar anticuerpos anti-TRIB2 en casos post-vacunación para el virus H1N1, sugiriendo una heterogeneidad en los factores desencadenantes (Dauvilliers y cols., 2010).

Más recientemente, otro GWAS (Kornum y cols., 2011) ha identificado un nuevo SNP en la región 3' del P2RY11, que es el gen que codifica el subtipo P2Y₁₁ del receptor purinérgico, y que ha sido asociado con la narcolepsia. Este SNP se correlaciona con una menor expresión del receptor en los linfocitos T CD8+ y en las células *natural killer* (NK), lo cual podría tener implicaciones en la patogenia de la narcolepsia. También recientemente se han hecho importantes avances en la identificación de genes que confieren susceptibilidad para la enfermedad (Faraco y cols., 2013). El estudio analizó numerosos *loci*, asociados a otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en un total de 1.886 narcolépticos. El resultado fue que tres *loci*, localizados fuera de la región que codifica en complejo HLA en el cromosoma 6, se asociaban de forma significativa con el riesgo de la enfermedad. Además del locus TCRA, dos *loci* adicionales fueron identificados (Cathepsin H o CTSH, y TNFS4). Las proteínas que codifican juegan un importante papel en el procesamiento y presentación de los antígenos, así como en la

respuesta de las células T, lo cual remarca la importancia de la presentación antigénica por las células HLA de clase II en la fisiopatología de la narcolepsia.

En resumen, el descubrimiento tanto de los auto-antígenos TRIB2 como de su asociación con el complejo HLA y el TCRA sugieren que diversos genes involucrados en la respuesta autoinmune podrían estar implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. La prueba definitiva de la autoinmunidad sería la demostración de una reactividad de las células T o la detección de auto-anticuerpos directamente contra las neuronas hipocretinérgicas.

3.3.3 - LOS FACTORES AMBIENTALES

El papel de los factores ambientales en la narcolepsia ha sido también ampliamente analizado. Así, estudios recientes han encontrado asociaciones con infecciones de vías respiratorias altas (Koepsell y cols., 2010). Otro estudio (Aran y cols., 2009) ha encontrado niveles elevados de anticuerpos contra estreptococo β -hemolítico y *Helicobacter pylori* en los estadios iniciales de la narcolepsia, disminuyendo posteriormente durante el curso de la enfermedad, lo que sugiere una implicación en el desencadenamiento de la misma.

Igualmente, las infecciones por el virus influenza H1N1 y las vacunaciones contra el mismo han sido relacionadas con el origen de la

narcolepsia. Los investigadores finlandeses fueron los primeros en sugerir la posibilidad de que la deficiencia de hipocretinas podría haber sido motivada por la vacuna para el H1N1, denominada Pandemrix. Dicha vacuna, utilizada en Europa, habría contribuido a la aparición de la enfermedad en sujetos de entre 4 y 19 años durante la pandemia de influenza entre 2009 y 2010 (Nohynek y cols., 2012). Encontraron un riesgo 12.7 veces superior para la narcolepsia en este grupo de edad dentro de los 8 meses posteriores a la vacunación en comparación con los individuos del mismo grupo que no se habían vacunado. Informes similares procedieron de Suecia, donde aproximadamente 200 nuevos casos han sido descritos tras la vacunación con Pandemrix (MPA, 2011). Más recientemente, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) revisó los datos epidemiológicos que sugieren un incremento en el número de casos de narcolepsia desde 2008. Sin embargo, no se ha observado una mayor incidencia en países como Italia u Holanda, donde la utilización de la vacuna fue escasa. Se desconoce el mecanismo por el que la vacuna provoca narcolepsia, que podría deberse a una activación importante del sistema inmune o a un mecanismo de mimetismo molecular. Otro estudio procedente de China (Han y cols., 2011), sin embargo, ha mostrado un gran pico de incidencia tras la epidemia del virus H1N1 en niños que no fueron vacunados, en concreto en los 6 meses posteriores al periodo invernal, lo que pone en entredicho el papel específico de la vacuna. En resumen, si bien los datos no son totalmente concluyentes, los hallazgos descritos

sugieren una fuerte asociación entre H1N1, Pandemrix y el desarrollo posterior de la narcolepsia.

El mencionado mecanismo de mimetismo molecular es una hipótesis atractiva para explicar algunas respuestas autoinmunes, y se basa en la existencia de semejanzas estructurales entre antígenos de un patógeno y su huésped. Como consecuencia, los receptores de células T (TCR) se unirían a dichos antígenos, unidos a su vez a una o varias moléculas HLA. El resultado sería una respuesta inmune contra el patógeno pero, al mismo tiempo, también contra auto-antígenos. Este proceso se muestra gráficamente en las Figuras 9 y 10.

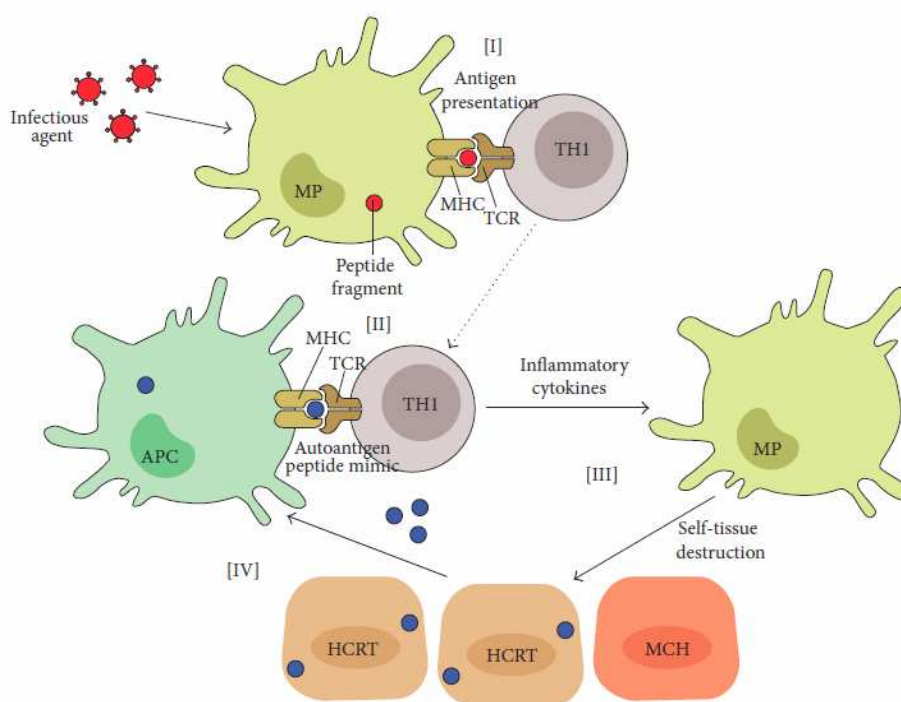


FIGURA 9 - Mecanismo de mimetismo molecular. Las células TH1 reconocen el epítipo microbiano [I] y el auto-antígeno [II], liberando citoquinas inflamatorias [III] que activan a los monocitos y macrófagos responsables de la destrucción tisular en el huésped [IV]. La destrucción tisular perpetúa a su vez la respuesta autoinmune (De la Herrán-Arita y cols., 2014).

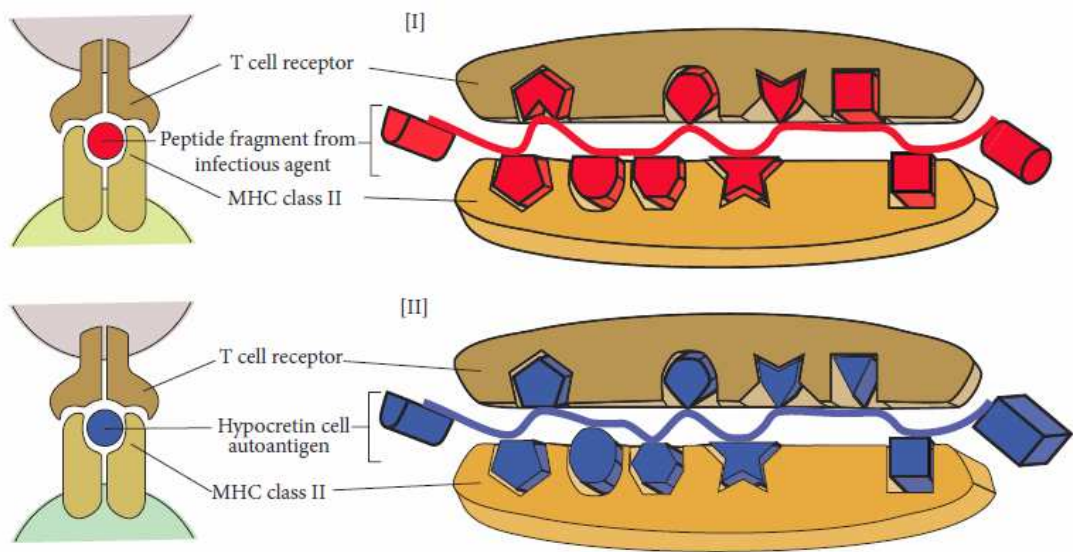


FIGURA 10 – Mimetismo molecular entre agentes infecciosos y auto-antígenos de neuronas Hcrt. Para que pueda tener lugar, deben existir secuencias homólogas entre el antígeno extraño [I] y el péptido propio [II] (De la Herrán-Arita y cols., 2014).

Como resumen de todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir que las neuronas hipocretinérgicas serían dañadas en sujetos con factores genéticos predisponentes bajo la influencia de determinados factores ambientales. Estas neuronas expresarían péptidos específicos que serían reconocidos como auto-antígenos mediante el citado mecanismo de mimetismo molecular. La respuesta autoinmune sería aguda y los síntomas de la narcolepsia aparecerían cuando la mayoría de neuronas han sido destruidas (más del 90%), lo cual explica la ausencia de auto-anticuerpos debido a sus niveles ya indetectables en el momento del diagnóstico (ver Figura 11).

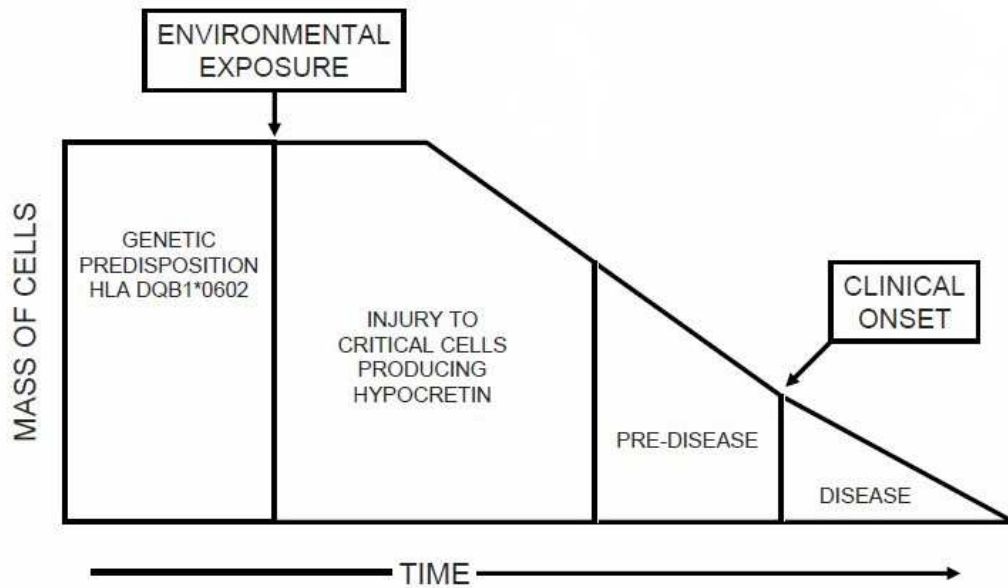


FIGURA 11 - Modelo teórico para la fisiopatología de la narcolepsia (Longstreth y cols., 2007), modificado de un modelo similar propuesto para la diabetes tipo 1. La destrucción de neuronas Hcrh es progresiva. Al alcanzar un nivel crítico, se manifiestan los síntomas de la enfermedad.

3.3.4 - LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y OTROS TRASTORNOS INMUNOPATOLÓGICOS

La respuesta inmune de nuestro organismo (humoral o celular) se desencadena generalmente como defensa ante agentes infecciosos externos o como respuesta a una vacuna. Sin embargo, esta misma respuesta inmune (en forma de anticuerpos o de células T citotóxicas) puede en algunas ocasiones destruir células o tejidos de nuestro propio cuerpo, dando lugar a la aparición de enfermedades autoinmunes y alérgicas. El campo que estudia estas respuestas anómalas se denomina “inmunopatología”.

El mecanismo inmune que causa el daño celular o tisular se divide en cuatro categorías, conocidas como “reacciones de hipersensibilidad” (Musa, 2013):

- Reacción de hipersensibilidad de tipo I: incluye la producción de anticuerpos (IgE) contra sustancias ambientales (polen, polvo, etc.). La respuesta patológica es la consecuencia de la activación de mastocitos que segregan enzimas ocasionando contracción muscular, sobreproducción de moco y provocando finalmente la aparición de síntomas que dan lugar a las enfermedades alérgicas.
- Reacción de hipersensibilidad de tipo II: consiste en la producción de anticuerpos (IgG e IgM) contra proteínas unidas a determinadas superficies, o membranas celulares, o nuestros propios tejidos corporales. Su efecto da lugar a la lisis y destrucción celular. Provocan enfermedades autoinmunes tales como la anemia hemolítica autoinmune, la miastenia gravis o la diabetes autoinmune
- Reacción de hipersensibilidad de tipo III: incluye la producción de anticuerpos contra proteínas solubles del organismo y, por tanto, la aparición de complejos inmunes circulantes (CIC). Los CIC pueden precipitar en órganos como el riñón (glomerulonefritis) o las articulaciones (artritis). Se puede producir igualmente destrucción tisular o lisis celular.
- Reacción de hipersensibilidad de tipo IV: comprende la actividad de células T citotóxicas y macrófagos activados que destruyen nuestras propias células o tejidos, como por ejemplo en la dermatomiositis.

Existen numerosas enfermedades autoinmunes (EAs) que afectan a casi todos los órganos de la anatomía, y casi todas ellas están asociadas con haplotipos HLA bien conocidos. Diversos haplotipos del complejo HLA de clase II, en concreto DRB1-DQA1-DQB1, han sido asociados con EAs, entre ellas la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1 o la enfermedad de Graves (Dorman y Bunker, 2000; Van der Horst y cols., 1999; Simmonds y cols., 2007). Las evidencias sugieren, además, que las EAs tienden a coexistir en un mismo individuo y dentro de una misma familia (Somers y cols., 2006), y el concepto de “diátesis autoinmune” es hoy globalmente aceptado.

Las EAs tradicionalmente han sido consideradas como entidades separadas, y su etiología es mal conocida en muchos casos debido a que son tratadas por diferentes especialistas médicos en función del órgano o sistema afectado. El concepto de autoinmunidad compartida, también conocido como “caleidoscopio de autoinmunidad”, va ganando adeptos con el paso del tiempo, si bien no ha sido todavía aclarado si existen factores predisponentes en general o para algunas combinaciones específicas de EAs. La herencia genética parece tener un papel determinante en todo ello, y un estudio reciente ha identificado diversos *loci* asociados con más de una EA en un GWAS llevado a cabo en el Reino Unido. Además, se han podido demostrar asociaciones positivas entre tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide (AR) y diabetes mellitus insulín-dependiente, y una comorbilidad reducida entre

esclerosis múltiple (EM) y AR (Somers y cols., 2009). Esta relación inversa entre EM y AR indica que ambas enfermedades no comparten por completo los mismos factores de riesgo, sugiriendo que algunos podrían conferir una mayor susceptibilidad para una de ellas y al mismo tiempo protección contra la otra. Este estudio también confirmó que algunas EAs coexisten con una frecuencia superior a la esperada por azar, y que la incidencia de estas enfermedades está fuertemente influenciada por factores como la edad, el sexo o la época del año. Otro aspecto a tener en cuenta, y que no ha sido estudiado hasta la fecha, sería si el tratamiento de una EA podría incrementar el riesgo de padecer otra enfermedad comórbida.

La asociación entre EAs y alergias está también despertando un gran interés en los últimos tiempos. Se ha mapeado diferentes *loci* compartidos por diversas EAs que tienen a su vez especificidad para otras enfermedades. Así, estudios recientes han identificado *loci* con efectos superpuestos sobre algunas EAs y alergias. Con objeto de este estudio tanto las enfermedades autoinmunes en sentido estricto como otras enfermedades inmunológicamente mediadas (de etiología fundamentalmente alérgica) serán denominadas en conjunto como “enfermedades inmunopatológicas” (EIs). Toda la información relacionada con la comorbilidad entre distintas EIs, así como su asociación con otros trastornos inmunopatológicos, será desarrollada y comentada en la discusión a propósito de los resultados de este estudio.

4 - DIAGNÓSTICO DE LA NARCOLEPSIA:

Para llegar al diagnóstico de la narcolepsia, la historia clínica y la anamnesis son habitualmente sugestivas de la enfermedad, pero una evaluación completa incluye:

- Una agenda de sueño cumplimentada por el paciente de forma sistemática durante al menos 15 días, que permite evaluar el tiempo pasado en la cama, los despertares nocturnos, las siestas diurnas y la calidad del sueño. En resumen, posibilita una visión sinóptica del sueño del paciente.
- La actigrafía mide la organización temporal de los ciclos de actividad (movimiento) e inactividad (sueño) durante algunas semanas, mediante una registradora ambulatoria del tamaño de un reloj colocada en la muñeca del paciente. El sistema dispone de un programa que analiza la información almacenada durante semanas.

Existen pruebas objetivas para el diagnóstico de la narcolepsia, que consisten en una polisomnografía de noche completa (PSG) seguida de un test múltiple de latencias de sueño (TLMS) (Carskadon y cols., 1986; Roehrs y Roth, 1992; Plazzi y cols., 2008). Sin embargo, existe cierta controversia respecto a los criterios necesarios para confirmar la enfermedad en pacientes con ESD, sobre todo en la narcolepsia sin cataplejía. No obstante, en lo referente al diagnóstico de esta última, ha sido publicado recientemente un documento de consenso (Baumann y cols., 2014).

La polisomnografía nocturna (PSG) consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y del estado de sueño espontáneo, es decir, no inducido farmacológicamente, e incluye parámetros neurofisiológicos (EEG, electro-oculograma o EOG, y electromiograma o EMG) y cardiorrespiratorios (Kushida y cols., 2005). Se realiza en un “laboratorio de sueño” por personal médico y de enfermería específicamente entrenado. En los pacientes narcolépticos, la PSG muestra de forma característica una latencia de sueño acortada (generalmente inferior a 5 minutos), como evidencia de su propensión al sueño, y una eficiencia (porcentaje que supone el tiempo total de sueño con respecto al tiempo en cama) baja, inferior al 90%. Un hallazgo característico en las pruebas de sueño de los pacientes con narcolepsia, si bien no siempre presente en la PSG, es el denominado inicio del sueño en fase REM o SOREM (*Sleep Onset REM*), que se define como la aparición de dicha fase dentro de los 15 primeros minutos del sueño (ver Figura 12).

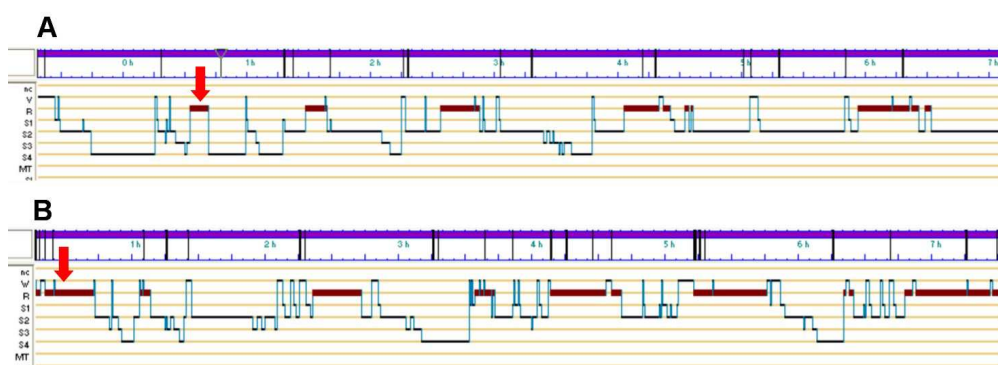


FIGURA 12 - Hipnograma de sueño nocturno de un sujeto normal (A) y narcoléptico (B). A: la flecha roja muestra una primera fase REM con una latencia normal (≥ 60 minutos). B: la flecha roja muestra una latencia REM muy acortada (SOREM)

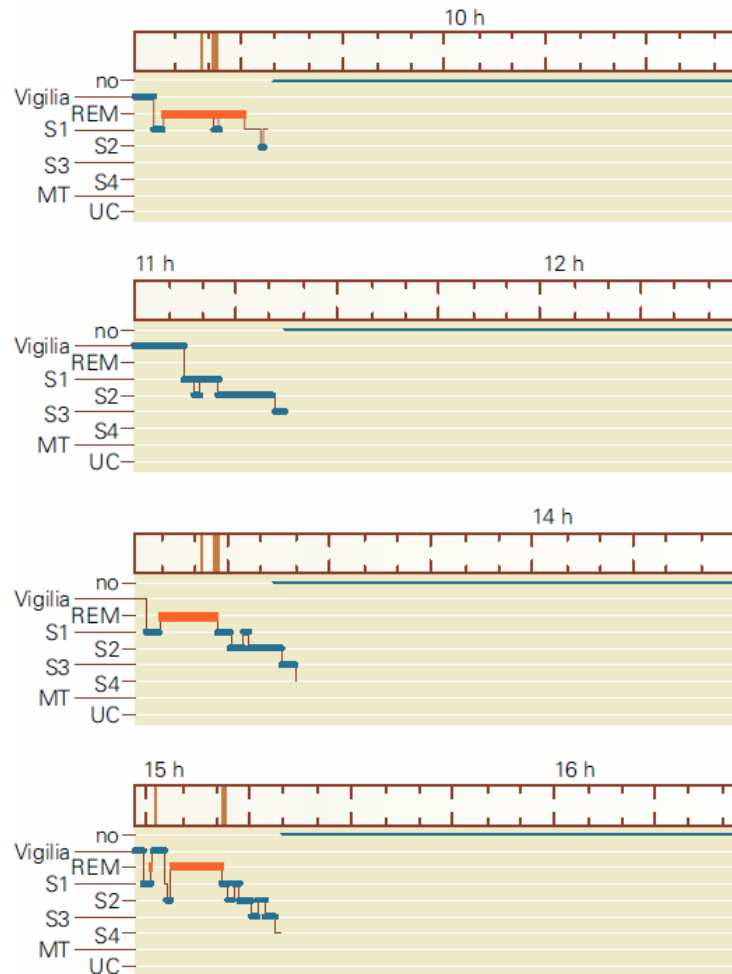


FIGURA 13 - Hipnogramas de un TLMS, con cuatro registros de 20 minutos de duración. Se observan tres inicios del sueño en fase REM.

Una vez realizada la PSG que confirme un sueño “normal” durante la noche previa, con al menos 6 horas de sueño, y excluidas otras causas de excesiva somnolencia diurna como el síndrome de apnea-hipopnea (SAHS) o los movimientos periódicos de las piernas (MPP), se realiza a la mañana siguiente un test múltiple de latencias de sueño (TLMS), que incluye sólo algunos parámetros (EEG, EOG, EOG y EKG). Su utilidad fundamental es medir la tendencia de una persona a quedarse dormido. Consiste en la realización de 4 o 5 registros polisomnográficos (o “siestas”) con una separación de dos horas entre ellos (Littner y cols.,

2005). El primer registro debe realizarse entre 1.5 y 3 horas después de finalizar la PSG. En los pacientes narcolépticos, la latencia media de sueño es característicamente inferior a 8 minutos, sus siestas suelen incluir sueño REM, y la existencia de dos o más SOREM es sugerente de la enfermedad (ver Figura 13).

- A.** ESD durante al menos 3 meses
- B.** Existencia incuestionable de cataplejas
- C.** Cuando sea posible, el diagnóstico debe ser confirmado mediante la realización de un PSG seguido de un TLMS. La latencia media de sueño en el TLMS debe ser ≤ 8 minutos y deben observarse 2 o más SOREM. Como alternativa, los niveles de hipocretina-1 en LCR deben ser inferiores a 110 pg/mL.
- D.** La ESD no se debe a otras causas

TABLA 3 - Criterios diagnósticos de la ICSD-2 (2005) para la narcolepsia con catapleja

Otro importante instrumento diagnóstico para la narcolepsia es la determinación de hipocretinas en LCR. Como ya demostró Nishino, la forma esporádica de la narcolepsia en humanos se asocia con niveles indetectables de hipocretina-1 en LCR (Nishino y cols., 2000). Los estudios posteriores confirmaron esta asociación, y observaron que además es altamente específica para los sujetos HLA DQB1*06:02 positivos (Mignot y cols., 2002; Dauvilliers y cols., 2003b). Además, el déficit de hipocretina-1 en LCR está presente en más del 90% de

narcolépticos con cataplejia (Nishino, 2007). A la inversa, cuando la cataplejia es atípica o está ausente la mayoría de los pacientes muestran niveles normales de hipocretinas. Debido a su elevada especificidad para la narcolepsia con cataplejia, la medición de hipocretinas en LCR fue incorporada en los criterios diagnósticos de la ICSD-2, considerándose una alternativa al TLMS (ver Tabla 3). Recientemente ha sido presentada la ICSD-3 (*American Academy of Sleep Medicine*, 2014), que diferencia dos tipos de narcolepsia: tipo 1 y tipo 2 (ver Tabla 4).

Narcolepsia Tipo 1 (narcolepsia con cataplejia):

- ESD durante al menos 3 meses
- Uno de los siguientes criterios
 - Cataplejia definitiva y TLMS positivo. Si la narcolepsia tipo 1 se sospecha clínicamente pero no se cumplen los criterios TLMS, repetir el test
 - Niveles bajos (≤ 110 pg/mL) o indetectables de hipocretinas en LCR

Narcolepsia Tipo 2 (narcolepsia sin cataplejia):

- ESD durante al menos 3 meses
- Ausencia de cataplejas
- TLMS positivo
- Niveles de hipocretina-1 en LCR normales o no determinados

TABLA 4 - Criterios diagnósticos de la ICSD-3 (2014) para la narcolepsia

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la narcolepsia con cataplejia puede en principio ser diagnosticada tan sólo mediante la historia clínica. Sin embargo, esta aproximación puede con frecuencia

ser imprecisa ya que la ESD es un fenómeno común a muchos trastornos del sueño (Morrison y cols., 2011), y la cataplejía tiene características comunes con algunas experiencias relatadas por sujetos sanos (Anic-Labat y cols., 1999; Overeem y cols., 2011). Además, otros síntomas auxiliares de la enfermedad, como las parálisis del sueño o las alucinaciones hipnagógicas, son frecuentes en la población general (Ohayon y cols., 1996 y 1999). El test más ampliamente difundido para medir la tendencia a adormecerse de forma persistente durante el día es la escala de somnolencia de Epworth (ESE), descrita por Murray Johns (Johns, 1991 y 1992), y que constituye todavía hoy en día un instrumento universalmente utilizado en la clínica diaria. Se trata de un cuestionario auto-administrado con ocho preguntas en las que se pide al paciente que describa con una puntuación de 0 a 3 su tendencia a adormecerse en situaciones habituales del día. Con un total de 24 puntos posibles, se estableció un rango de normalidad de entre 2 y 10 puntos (Johns, 1994) (ver Anexo 1).

Otro instrumento utilizado, aunque no de forma sistemática, para el diagnóstico de la narcolepsia es la escala de Ullanlinna (Hublin y cols., 1994). Se trata de un cuestionario con 11 puntos divididos en cuatro apartados que permiten valorar los dos síntomas principales: los accesos de sueño y los ataques de cataplejía. A cada respuesta se le asigna un valor numérico, y se ha establecido una puntuación mínima de 14 como nivel de corte para la narcolepsia, siendo la sensibilidad del 100% y la especificidad del 98,8%.

En lo referente a las pruebas de sueño, muestran también algunas limitaciones. Se pueden obtener resultados falsos negativos en personas tratadas con medicaciones que suprimen el sueño REM, como los antidepresivos o las benzodiacepinas. Y, al contrario, pueden aparecer falsos positivos en personas con trastornos afectivos o con privación de sueño. Es conocido también que pacientes con SAHS (Chervin y cols., 2000) e incluso sujetos normales pueden mostrar latencias de sueño acortadas en el TLMS e incluso un SOREM (Mignot y cols., 2006). Aldrich mostró que el 30% de pacientes que cumplían ambos criterios polisomnográficos, una latencia de sueño inferior a 5 minutos y dos o más SOREMs, no tenían narcolepsia (Aldrich y cols., 1997). Además, tanto las medicaciones sedantes como activadoras pueden alterar la latencia de sueño. Por ello, en ocasiones los pacientes con narcolepsia muestran un TLMS negativo y es necesario repetir el test de forma seriada para confirmar el diagnóstico (Mayer y cols., 2014). Así, Folkerts (Folkerts y cols., 1996) y Aldrich hallaron que la repetición del TLMS muestra resultados de nuevo positivos en un 83%-96% de pacientes con narcolepsia-cataplejía, y Trotti confirmó que el TLMS es positivo en el 33% de narcolépticos sin cataplejía (Trotti y cols., 2013). No obstante, y a pesar de esta evidencia, algunos autores como el propio Murray Johns (Johns, 2000) consideran que el llamado test de mantenimiento de la vigilia (TMV), que consiste en que el paciente intente mantenerse despierto durante 4 o 5 periodos consecutivos de 20 minutos, constituye una herramienta diagnóstica más fiable que el TLMS (Arand y cols., 2005).

El hallazgo de niveles normales de hipocretina-1 en LCR en pacientes con narcolepsia-cataplejia es excepcional (Knudsen y cols., 2010), pero su determinación no se utiliza en la práctica clínica habitual de forma rutinaria debido a las dificultades técnicas que implica. Sin embargo, la amplia utilización del genotipo HLA se debe a tres razones: es un método fiable y sencillo, es una prueba menos invasiva que otras, y por la amplia aceptación de la hipótesis sobre el origen autoinmune de la narcolepsia. En conjunto, la presencia de ESD y de cataplejas, así como un test HLA DQB1*06:02 positivo, son la mejor forma de caracterizar la enfermedad en ausencia de una determinación de hipocretina-1 en LCR. No obstante, los resultados del PSG y el TLMS, con la presencia de SOREMs, siguen teniendo un gran valor diagnóstico en la práctica, sobre todo en ausencia de un test HLA.

5 - RESUMEN:

Como se ha comprobado, no parecen existir dudas en la actualidad acerca de que el sistema de hipocretinas y su destrucción selectiva son la causa última de la narcolepsia. De hecho, la determinación de Hcrt-1 en LCR es hoy en día una herramienta diagnóstica universalmente aceptada, sobre todo en aquellos casos dudosos. Demostrar el mecanismo autoinmune por el que se produce dicha destrucción es uno de los principales objetivos de las investigaciones que se han realizado en los últimos años sobre la enfermedad. Como se ha relatado con

detalle en esta introducción, son varios los hechos que apoyan la etiología autoinmune de la narcolepsia. En primer lugar, su fuerte asociación con el sistema HLA, y más concretamente con el haplotipo DQB1*06:02-DQA1*01:02. En segundo lugar, la variante aminoácida específica descrita en el locus alfa del TCR, que se expresa en la superficie de las células T, y que parece jugar un papel determinante en el reconocimiento de los antígenos unidos a las moléculas HLA. En tercer lugar, la asociación descrita entre las infecciones por *Streptococcus pyogenes* o el virus H1N1 y la posterior aparición de la enfermedad, que apoya la idea de una respuesta autoinmune provocada por un mecanismo de mimetismo molecular. Por último, el descubrimiento de títulos elevados de anticuerpos anti-TRIB2 en los estadios iniciales de la enfermedad, lo que permite identificar por primera vez un auto-antígeno (TRIB2) en la forma humana de la narcolepsia.

La coexistencia de diversas enfermedades autoinmunes (EAs) en un mismo individuo o entre sus familiares es un hecho frecuente, lo que apunta a aspectos genéticos y/o ambientales comunes en su patogenia. Queda por determinar si las EAs, así como otras enfermedades inmunopatológicas (EIs), son más frecuentes también en la narcolepsia, aspecto que no ha sido estudiado hasta ahora. Asimismo, queda por aclarar si las respuestas inmunes de cualquier tipo pueden a su vez desencadenar, condicionar y/o agravar otros procesos inmunopatológicos. En esta línea, si la asociación entre narcolepsia y

otras Els puede o no modular su sintomatología, este aspecto tampoco ha sido estudiado. El presente estudio surge de la observación frecuente en la clínica diaria entre narcolepsia y diversas Els, y pretende arrojar alguna luz al respecto.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tras analizar los datos presentes en la literatura científica sobre la narcolepsia y su probable origen autoinmune, así como sobre la frecuente asociación entre diversas enfermedades inmunopatológicas, se han planteado para este estudio la siguiente hipótesis y objetivos.

HIPÓTESIS:

Las enfermedades autoinmunes y otros trastornos inmunológicamente mediados son más frecuentes en la narcolepsia con cataplejía que en la población general. La presencia de otras enfermedades inmunopatológicas (EIs) puede además modular su evolución y agravar los síntomas de la narcolepsia, dando lugar a formas más severas de la enfermedad.

Para poder comprobar esta hipótesis, se han planteado los siguientes objetivos.

OBJETIVOS:

- I. El objetivo general de este estudio es evaluar la comorbilidad entre la narcolepsia con cataplejía y otras enfermedades inmunopatológicas (EIs), así como determinar la frecuencia de dicha asociación.

- II. Determinar la influencia de esta asociación sobre la evolución de la narcolepsia-cataplejía y la severidad de sus síntomas.
- III. Comparar la frecuencia de enfermedades inmunopatológicas (EIs) en la narcolepsia-cataplejía con respecto a la población general.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder demostrar la hipótesis planteada y alcanzar los objetivos propuestos, se ha establecido el siguiente diseño de estudio así como los materiales y métodos que se detallan a continuación.

1- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles. Se desarrolla en tres partes:

- Estudio de una muestra de pacientes con narcolepsia-cataplejia para determinar la frecuencia de Els en dicha muestra.
- Estudio comparativo del grupo de pacientes con NC y Els asociadas frente a un grupo de pacientes con NC sin Els, apareados por sexo y por edad, para determinar los aspectos diferenciales entre ambos.
- Estudio caso-control de la serie de pacientes con NC y de un grupo control de la población general, apareados por sexo y por edad, para establecer el riesgo de Els entre ambos grupos.

2- MUESTRA DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA:

Se ha seleccionado una muestra de 158 pacientes (N = 158; 62 mujeres y 96 hombres) con diagnóstico de narcolepsia con cataplejia (NC), 157 esporádicos y 1 caso familiar. Todos los pacientes menos uno

de ellos (el caso familiar), son portadores del haplotipo HLA DQB1*06:02. Los pacientes han sido diagnosticados en los últimos 20 años en las unidades de sueño del Hospital Universitario Gregorio Marañón y del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y han sido tomados de las correspondientes bases de datos retrospectivas de ambas unidades.

2.1- DIAGNÓSTICO DE NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA:

A todos los pacientes con NC se les ha realizado una historia clínica completa incluyendo antecedentes personales y familiares, así como medicaciones concomitantes. Se ha realizado un examen antropométrico, incluyendo peso, talla e índice de masa corporal (IMC), y una exploración neurológica. Se ha completado de forma sistemática la escala de somnolencia de Epworth (ESE), se ha realizado un registro polisomnográfico nocturno (PSG) seguido de un test de latencias de sueño (TLMS) a la mañana siguiente, estudios de neuroimagen en algunos casos, y determinación del haplotipo HLA de clase II en todos los casos.

El diagnóstico de narcolepsia se ha realizado de acuerdo a los criterios de la *American Academy of Sleep Medicine* (ICSD-2). Los criterios diagnósticos de la NC incluyen la existencia de excesiva somnolencia diurna (ESD) de forma diaria durante al menos 3 meses, que no pueda ser explicada por otra patología de sueño, trastorno

médico o neurológico, enfermedad mental, uso de medicamentos o abuso de sustancias, así como la presencia de cataplejía típica.

Los estudios polisomnográficos (PSG) realizados a todos los pacientes consisten en una noche completa de 8 horas en el laboratorio de sueño, sin medicación psicotropa durante al menos dos semanas antes del estudio. Se han registrado electroencefalograma (EEG), electro-oculograma (EOG), electrocardiograma (EKG), electromiograma submentoniano y de ambos músculos tibiales anteriores (EMG), flujo aéreo oro-nasal y esfuerzo respiratorio toraco-abdominal, saturación de oxígeno (SaO₂) y pulso. El estudio se inicia con la señal de luz apagada y finaliza al encender la luz a la mañana siguiente. Los registros PSG han sido analizados de forma manual por médicos experimentados, en épocas de 30 segundos de acuerdo a los criterios de Rechtschaffen y Kales (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Los parámetros analizados en la PSG nocturna han sido: latencia de sueño, tiempo total de sueño (TTS), eficiencia del sueño (TTS/tiempo en cama), latencia a la primera fase REM desde el inicio del sueño, y porcentajes de las diferentes fases del sueño (1, 2, 3, 4 y REM). Se ha evaluado además la presencia de otras patologías de sueño, como el síndrome de apnea del sueño (SAHS), que presentan algunos de estos pacientes, o los movimientos periódicos de las piernas, frecuentes en la narcolepsia.

Tras un tiempo total de sueño de al menos 6 horas durante la noche previa, se ha realizado a la mañana siguiente un test de latencias de sueño (TLMS). Los parámetros estudiados han sido: latencia media de sueño y número de SOREMs. El diagnóstico de NC se ha confirmado en todos los casos mediante una latencia media de sueño ≤ 8 minutos en el TLMS, 2 o más SOREMs, y/o por la determinación de niveles de hipocretina-1 en LCR (≤ 110 pg/mL) cuando ha sido posible. Se han realizado además estudios de resonancia magnética cerebral (RM) en algunos pacientes seleccionados (ver casos 6 y 7 en Tabla 6 más adelante).

2.2- VALORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INMUNOPATOLÓGICAS PRESENTES EN LA MUESTRA:

Para la valoración de las Els se ha procedido a una anamnesis minuciosa realizada en la consulta a los pacientes con NC, utilizando un listado completo de dichas enfermedades que incluye las habitualmente conocidas y descritas en la literatura científica. Se han revisado exhaustivamente las historias clínicas y los informes procedentes de otros especialistas, con objeto de confirmar los datos descritos por los pacientes o la posible identificación de otras Els no referidas por ellos.

Desgraciadamente, no existe un listado completo científicamente documentado y actualizado de enfermedades autoinmunes, y los que existen se encuentran en constante evolución. Como apoyo, se ha empleado el listado elaborado por la *American Autoimmune Related*

Diseases Association (www.aarda.org). En algunos casos puntuales, y tras una extensa revisión bibliográfica, se han incluido para este estudio algunas enfermedades con una etiología autoinmune todavía no demostrada pero sí universalmente aceptada, fundamentada en su componente marcadamente inmunológico y en la respuesta positiva a ciertos tratamientos inmunosupresores.

Para el registro de las demás enfermedades inmunopatológicas (EIs) se han tenido en cuenta las referencias en la literatura científica, que tiende a agruparlas de forma sindrómica. Así, en este texto se hablará de rinitis alérgica o asma alérgica, como manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 en respuesta a alérgenos externos (polen, polvo, pelo de animales, etc.), o de dermatitis de contacto en el caso de reacciones alérgicas cutáneas ante la exposición a determinados alérgenos (como metales pesados, látex, etc.). Otras inmunopatologías contempladas en este estudio han sido la dermatitis atópica o las alergias alimentarias.

Una vez confirmada la presencia de una o más EIs, se ha procedido a anotar la edad de inicio de sus síntomas: previa al primer síntoma de la NC (la ESD en esta serie), simultáneamente a la ESD, o posterior a ésta. En los casos de coexistencia de dos o más EIs, se ha tomado como referencia la edad de inicio de la primera en manifestarse.

2.3- VARIABLES ESTUDIADAS:

- Edad
- Peso, talla, IMC.
- Edad de inicio de la ESD (como primer síntoma de la NC).
- Edad de diagnóstico de la narcolepsia
- Severidad de la ESD, medida mediante la escala de somnolencia de Epworth (ESE).
- Edad de inicio de la cataplejía, frecuencia y severidad de la misma.
- Presencia o no de alucinaciones hipnagógicas
- Presencia o no de parálisis del sueño.
- PSG: tiempo total de sueño (TTS), índice de eficiencia del sueño, latencia de sueño, latencia a primera fase REM, porcentajes de las diferentes fases del sueño en relación con el TTS.
- TLMS: latencia media del sueño, número de SOREMs.
- Haplotipo HLA.
- Niveles de hipocretina-1 en LCR (casos puntuales).
- Presencia de EIs.
- Edad de diagnóstico de la EI.

Para determinar la severidad de la cataplejía se han tomado como referencia los parámetros de la base de datos de pacientes elaborada por el *European Narcolepsy-Network (EU-NN Retrospective Database*, www.narcolepsy-network.eu), sociedad científica creada en Europa con fines de investigación en narcolepsia, y que establece la frecuencia de la

cataplejia en una escala de 1 a 5: 1 = un ataque de cataplejia o menos al año; 2 = más de 1 al año pero menos de 1 al mes; 3 = más de 1 al mes pero menos de 1 a la semana; 4 = más de 1 a la semana pero menos de 1 al día; 5 = al menos uno al día.

3- GRUPO DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA SIN EIs ASOCIADAS:

Se ha seleccionado un grupo de sujetos con NC sin EIs asociadas, tomados de la misma serie de 158 pacientes con NC, para su comparación con los pacientes con NC y EIs asociadas, y que han sido apareados por sexo y edad de inicio de la ESD. En todos los pacientes de este grupo se ha descartado la presencia de enfermedades autoinmunes, alergias u otras inmunopatologías en el momento de este estudio. Se han comparado las variables clínicas de la NC, así como los datos del análisis polisomnográfico y el resto de parámetros, entre los pacientes de este grupo con NC sin EIs y la muestra de pacientes con NC que presentan EIs asociadas.

4- GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL:

Para comparar la frecuencia de EIs obtenida en la muestra total de pacientes con NC (N = 158) con respecto a la población general, se ha seleccionado un grupo control elegido al azar de entre los acompañantes y familiares no consanguíneos de los pacientes que han acudido al Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos

durante los primeros meses de 2014. Todos los sujetos de este grupo control han sido apareados por sexo y edad (tomando para ello como referencia el año de nacimiento) con los sujetos de la muestra de pacientes con NC. En algunos casos (7 en total) no ha sido posible localizar un sujeto control debido a la edad avanzada de los casos (varios son nacidos antes de 1920), o por ser niños de corta edad.

A todos los sujetos de este grupo control se les ha pedido que completen de forma voluntaria y anónima un cuestionario auto-administrado que se divide en dos partes (ver Anexo 1):

- Una primera parte que incluye la escala de Epworth y preguntas dirigidas a descartar la presencia de cataplejias, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.
- Una segunda parte consistente en preguntas sobre enfermedades asociadas clasificadas por órganos y aparatos, haciendo también hincapié en los fenómenos alérgicos de cualquier origen, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica y dermatitis de contacto.

En la gran mayoría de los casos (más del 90%) se ha procedido posteriormente a una breve entrevista por parte del personal médico del servicio, con objeto de corroborar o completar la información aportada por los sujetos control. En los casos dudosos, con informaciones contradictorias o no verificadas por personal médico, el cuestionario ha sido descartado. Para la escala de somnolencia de Epworth (ESE) se

han tenido en cuenta los márgenes de normalidad descritos en la literatura científica y más concretamente en la población sana española (Izquierdo-Vicario y cols., 1997), con un margen de normalidad de 6.1 ± 2.9 en la puntuación final. Así, los cuestionarios con puntuaciones de 10 o superiores han sido descartados. En total han sido considerados como válidos un total de 434 cuestionarios, de entre los cuales se han seleccionado finalmente los 151 controles.

5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Ha sido llevado a cabo por la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos. El paquete informático empleado para el análisis ha sido Stata versión 12.1 para Windows.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α (o falso positivo) menor a 0.05 ($p < 0.05$).

5.1- PACIENTES CON NC Y EIs ASOCIADAS vs. PACIENTES CON NC SIN EIs:

Para las variables numéricas (IMC, edad de inicio de la ESD, ESE, eficiencia de sueño, número de SOREMs, etc.), debido al limitado tamaño muestral y al grado de dispersión de sus valores, que en numerosos casos no siguen tampoco una distribución normal, se ha desestimado la utilización de un test paramétrico (como la prueba t de Student) y se ha optado por un test no paramétrico, la prueba U de

Mann-Whitney (o prueba de suma de rangos de Wilcoxon) para muestras independientes.

Para las variables cualitativas nominales (sexo, presencia de alucinaciones hipnagógicas y de parálisis del sueño) se ha empleado otro test no paramétrico, la prueba χ^2 de Pearson. Para el análisis de la severidad de la cataplejía, ésta se ha agrupado en dos categorías en función de la frecuencia de la misma, leve-moderada (niveles 1, 2 y 3) y severa (niveles 4 y 5), y se ha utilizado igualmente la prueba χ^2 de Pearson para su análisis. Se ha realizado posteriormente un análisis logístico univariante para analizar con mayor detalle las posibles asociaciones entre las diferentes variables.

5.2- MUESTRA DE PACIENTES CON NC vs. GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL:

Se ha comparado la frecuencia de Els en general entre las dos poblaciones. Se ha comparado también de forma independiente la frecuencia de enfermedades autoinmunes en sentido estricto y de otros trastornos alérgicos. Para ello se ha utilizado la prueba χ^2 de Pearson sobre un total de 151 casos y controles, tras excluir los 7 casos sin control apareado.

Posteriormente se ha comparado de forma individual la frecuencia de algunas de las Els más representadas en ambos grupos. Debido al

escaso número de sujetos afectados por cada una de ellas en ambas muestras, se ha empleado para su análisis la prueba exacta de Fisher.

Para cada una de las EIs detectadas, tanto en la muestra de pacientes con NC como en el grupo control de la población general, se han calculado las frecuencias con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se han calculado igualmente los valores de Odds Ratio (OR), con sus intervalos de confianza al 95%, y de riesgo relativo (RR).

6- CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio se ha realizado de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (*Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*; WMA, Helsinki 1964), enmendadas durante su 64ª Asamblea General (Brasil, octubre de 2013), así como la Ley de Protección de Datos (LPD 15/1999) de carácter personal vigente en España.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos.

V. RESULTADOS

1- ENFERMEDADES OBSERVADAS EN LA MUESTRA DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA:

Un total de 30 pacientes de la muestra con NC (un 18,98% de 158 casos; 16 mujeres y 14 hombres), presentan algún tipo de enfermedad inmunopatológica (EI). De ellos, 12 pacientes presentan enfermedades autoinmunes (EAs) en sentido estricto, 19 pacientes otros procesos de tipo alérgico, y uno de ellos presenta ambos tipos. Además, 7 pacientes presentan dos patologías alérgicas al mismo tiempo, 2 pacientes presentan dos EAs y 1 paciente tres EAs simultáneamente. El listado completo de enfermedades observadas se recoge en la Tabla 5. Los resultados de las principales características demográficas, clínicas y polisomnográficas de los pacientes con NC y EIs asociadas se exponen en la Tabla 6.

Enfermedades autoinmunes	Nº casos	Frecuencia (%)	IC al 95%	Prevalencia en España
Esclerosis múltiple	1	0,63	0,01-3,4	65/100.000 ⁽¹⁾
Lupus eritematoso sistémico	1	0,63	0,01-3,4	40-50/100.000 ⁽²⁾
Púrpura trombocitopénica idiopática	1	0,63	0,01-3,4	Desconocida
Psoriasis	2	1,26	0,1-4,4	2,3% ⁽³⁾
Enfermedad de Crohn	2	1,26	0,1-4,4	1.9/100.000 ⁽⁴⁾
Colitis ulcerosa	1	0,63	0,01-3,4	8/100.000 ⁽⁵⁾
Bocio multinodular autoinmune	1	0,63	0,01-3,4	0.8%-6,4% (según sexo) ⁽⁶⁾
Tiroiditis autoinmune (Hashimoto)	2	1,26	0,1-4,4	Hasta 33% en > 70 años ⁽⁷⁾
Enfermedad celiaca	1	0,63	0,01-3,4	1/370 ⁽⁸⁾
Síndrome de resistencia insulínica tipo B	1	0,63	0,01-3,4	Desconocida
Parálisis facial idiopática recurrente	1	0,63	0,01-3,4	Desconocida
Enfermedad de Peyronie	1	0,63	0,01-3,4	Desconocida
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	1	0,63	0,01-3,4	Desconocida
Otras patologías inmunológicas				
Rinitis alérgica	12	7,59	3,9-12,8	Desconocida
Asma alérgica (extrínseca)	6	3,79	1,4-8,0	3-7% ⁽⁹⁾
Dermatitis atópica	4	2,53	0,6-6,3	2-14% ⁽¹⁰⁾
Alergias alimentarias	3	1,89	0,3-5,4	1-3% ⁽¹¹⁾
Dermatitis de contacto (metales pesados)	1	0,63	0,01-3,4	2-11% (Níquel) ⁽¹²⁾

IC = intervalo de confianza. ⁽¹⁾ Bártulos Iglesias y cols., 2014; ⁽²⁾ Cervera y cols., 2014; ⁽³⁾ Ferrandiz y cols., 2014; ⁽⁴⁾ López-Serrano y cols., 2009; ⁽⁵⁾ López-Serrano y cols., 2009; ⁽⁶⁾ Corrales y cols., 1993; ⁽⁷⁾ McGrogan y cols., 2008; ⁽⁸⁾ García y cols., 2007; ⁽⁹⁾ Grupo ISAAC Español, 1999; ⁽¹⁰⁾ Lugović y Lipozencić, 2000; ⁽¹¹⁾ OMS; ⁽¹²⁾ Friedmann, 2014.

TABLA 5 - Enfermedades inmunopatológicas observadas en la muestra de pacientes con NC (N= 158) y su prevalencia en España (para algunas de ellas se acepta de forma universal la prevalencia observada en estudios europeos)

	S e x o	Edad inicio ESD	ESE	Edad inicio cataplejía	Frecuencia de la cataplejía (1)	Edad diagnóstico NC	PSG eficiencia del sueño (%)	TLMS latencia media de sueño (min)	TLMS nº de SOREMS	Enfermedad inmunopatológica (EI)	Edad al diagnóstico de la EI
Caso 1	M	22	23	22	4	32	85	5	4	Parálisis facial idiopática recurrente, hipotiroidismo autoinmune, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	12
Caso 2	M	7		8	4	8				Rinitis alérgica, alergia alimentaria	7
Caso 3	H	16	16	53	5	56	88	1	3	Rinitis alérgica	20
Caso 4	H	15	16	15	3	30	85	2	3	Enfermedad de Peyronie	30
Caso 5	H	17	14	18	5	21	68	4	4	Púrpura trombocitopénica idiopática	17
Caso 6	M	12	15	12	4	27	75	5	5	Esclerosis Múltiple	26
Caso 7	M	29	24	29	5	30	76	1	1	Lupus eritematoso sistémico	18
Caso 8	H	19	15	21	4	22	81	4	2	Psoriasis	34
Caso 9	M	21	16	21	4	22	94	4,5	4	Asma alérgica, alergia alimentaria	16
Caso 10	M	6	15	5	5	7	85	7,5	4	Asma alérgica, alergia alimentaria a la leche de vaca	1
Caso 11	H	16	19	16	4	20			2	Dermatitis atópica, rinitis alérgica	10
Caso 12	H	39	17	39	5	42	87	3	2	Asma alérgica	
Caso 13	M	45	15	45	1	48	84	1	2	Bocio multinodular autoinmune	53
Caso 14	M	45	14	47	3	49				Rinitis alérgica	18
Caso 15	H	12	19	25	4	19	73	2	2	Psoriasis	10
Caso 16	M	9	17	9	5	28	61	1,5	2	Enfermedad de Crohn, rinitis alérgica	9
Caso 17	H	20	19	22	4	26	91	2,5	2	Rinitis alérgica	9
Caso 18	M	10	21	10	5	20	71	7,5	2	Rinitis alérgica	10
Caso 19	M	23		26	5			7,5	0	Rinitis alérgica, dermatitis de contacto (metales)	14
Caso 20	H	25	22	23	4	34	72	3	1	Asma alérgica	15
Caso 21	H	23	12	23	4	25	80	5,5	0	Dermatitis atópica, rinitis alérgica	14
Caso 22	M	10	11	17	5			4	2	Asma alérgica	21
Caso 23	H	27	24	29	4	37	76	3	2	Dermatitis atópica	16
Caso 24	H	19	16	20	3	21	92	11	1	Rinitis alérgica	17
Caso 25	M	18	17	20	5	51	80	2	2	Colitis ulcerosa, hipotiroidismo autoinmune	36
Caso 26	H	17	21	17	5	22	89	1	3	Asma alérgica, rinitis alérgica	10
Caso 27	M	7	19	11	5	9	76	1	2	Síndrome de resistencia insulínica tipo B (SRI-B)	15
Caso 28	M	19	17	20	5	25	87	6	2	Enfermedad de Crohn, celiaquía	20
Caso 29	M	16	19	18	4	18	92	7	2	Rinitis alérgica	15
Caso 30	H	14	20	18	5	67	83	2	2	Dermatitis atópica	22

H = hombre; M = mujer; ESE = escala de somnolencia de Epworth; NC = narcolepsia-cataplejía.
⁽¹⁾ EU-NN database: 0 = no; 1 = <1 /año; 2 = <1 /mes; 3 = <1 /semana; 4 = <1 /día; 5 = >1 /día

TABLA 6 - Características demográficas, clínicas y polisomnográficas de los pacientes con NC y Els asociadas

En el caso este estudio, la rinitis (y habitualmente también conjuntivitis) alérgica incluye fundamentalmente las alergias al polen, ácaros del polvo o al pelo de distintos animales. El asma alérgica contempla sólo las formas extrínsecas del mismo, y en este estudio no se incluyen las reacciones ocasionadas por alergias a alimentos, que se contabilizan en un grupo aparte. El recuento de los casos con Els hallados entre los pacientes con NC, con su frecuencia en la muestra y sus correspondientes intervalos de confianza, se detalla en la Tabla 7.

	Nº casos	Frecuencia (%)	IC al 95%
Enfermedades autoinmunes	12	7,59	3,9 - 12,8
Otras Els	19	12,02	7,3 - 18,1
TOTAL	30	18,99	13,1 - 25,9

IC = intervalo de confianza

TABLA 7 - Pacientes con NC que presentan enfermedades inmunopatológicas asociadas (N = 158)

2- RESULTADOS DEL ANÁLISIS COMPARATIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CON NC Y Els FRENTE AL GRUPO DE PACIENTES CON NC SIN Els:

El estudio comparativo de ambas muestras incluye el análisis individualizado de cada una de las variables estudiadas. Los resultados, con sus correspondientes niveles de significación estadística, se exponen con detalle en la Tabla 8. El análisis detallado de la frecuencia y severidad de la cataplejía, por sus especiales características, se expone aparte en la Tabla 9.

	NC Media ± DS	NC + Els Media ± DS	P (Mann-Whitney)
Edad	49,6 ± 20,6 (Mediana: 45; RIC: 33 - 68)	38 ± 18,3 (Mediana: 36; RIC: 28 - 43)	0,071
Sexo	16 mujeres (53,3%) 14 hombres (46,7%)		0,067 ⁽¹⁾
IMC	26,5 ± 4,8 (Mediana: 25,4; RIC: 23,4 - 31,2)	26,5 ± 6,3 (Mediana: 25,7; RIC: 22,7 - 27,6)	0,811
Epworth	19,1 ± 2,5 (Mediana: 19; RIC: 18 - 20)	17,6 ± 3,3 (Mediana: 17; RIC: 15 - 20)	0,043
Edad de inicio de la ESD	19,6 ± 9,5 (Mediana: 18; RIC: 14 - 24)	19,2 ± 9,9 (Mediana: 17,5; RIC: 12 - 23)	0,926
Edad de inicio de la EI	-----	18,4 ± 11,0 (Mediana: 16, RIC: 10 - 21)	-----
Edad de inicio de la cataplejia	23,6 ± 14,8 (Mediana: 20; RIC: 14 - 30)	21,9 ± 11,3 (Mediana: 20; RIC: 16 - 25)	0,749
Alucinaciones hipnagógicas (nº casos y % de pacientes)	15 50,0%	17 56,7%	0,267 ⁽¹⁾
Parálisis del sueño (nº casos y % de pacientes)	20 66,6%	17 56,6%	0,634 ⁽¹⁾
PSG: latencia de sueño (minutos)	6,9 ± 10,4 (Mediana: 4; RIC: 1 - 8,5)	6,8 ± 6,2 (Mediana: 4,5; RIC: 3 - 9)	0,371
PSG: eficiencia del sueño (%)	83,2% ± 7,8% (Mediana: 84; RIC: 80 - 87)	81,2% ± 8,3% (Mediana: 83; RIC: 76 - 87)	0,382
PSG: latencia a primera fase REM (minutos)	32 ± 54,8 (Mediana: 6; RIC: 1 - 42,5)	66,6 ± 60,6 (Mediana: 64; RIC: 3 - 115)	0,050
TLMS: latencia media de sueño (minutos)	3 ± 2,1 (Mediana: 2,5; RIC: 1 - 4)	3,8 ± 2,5 (Mediana: 3; RIC: 2 - 5,5)	0,201
TLMS: nº de SOREMs	2,2 ± 1,1	2,8 ± 0,6	0,016
IMC = índice de masa corporal; RIC = rango intercuartílico (p25 - p75) ⁽¹⁾ Test realizado mediante la prueba χ^2 de Pearson			

TABLA 8 - Resultados del análisis estadístico de las variables estudiadas en la muestra de pacientes con NC y Els (N = 30) frente al grupo con NC sin Els

El análisis pormenorizado de las diferentes variables demográficas y antropométricas estudiadas muestra que tanto la edad de los pacientes ($p = 0,071$, no significativo) como el sexo ($p = 0,067$, no significativo) el IMC ($p = 0,811$) no parecen estar relacionadas con la presencia asociada de Els, sin bien la edad media en los pacientes sin Els (49,6 años) es superior a los pacientes con Els (38 años), lo que sugiere un inicio más precoz de las respuestas inmunológicas en estos últimos.

La escala de somnolencia de Epworth (ESE) muestra un valor medio de 19,1 puntos en el grupo sin Els y un valor inferior de 17,6 puntos en el grupo con Els, siendo además el resultado estadísticamente significativo ($p = 0,043$), si bien la diferencia entre ambos promedios es pequeña. Este dato, además, no se correlaciona positivamente con la edad de inicio de la ESD, que es superior en el grupo sin Els (media 19,6 frente a 19,2 años en NC + Els; $p = 0,926$), ni con la latencia de sueño en la PSG (media 6,9 minutos en NC y 6,8 en NC + Els; $p = 0,371$). La latencia media de sueño en el TLMS (3 minutos en NC y 3,8 en NC + Els; $p = 0,201$) o la eficiencia del sueño en la PSG (media 83,2% en NC y 81,2% en NC + Els; $p = 0,382$) no muestran tampoco diferencias significativas entre ambos grupos. Todo ello, en conjunto, sugiere que la ESD no es más severa en el grupo sin Els ni existen diferencias significativas en la edad de aparición de la ESD entre los dos grupos.

La presencia de alucinaciones hipnagógicas no muestra diferencias apreciables entre ambos grupos (50% de pacientes en NC y 56,7% en

NC + Els; $p = 0,267$) ni tampoco la existencia de parálisis del sueño (66,6% de pacientes en NC y 56,6% en NC + Els; $p = 0,634$).

Frecuencia de la cataplejía		NC	NC + Els	P (Pearson χ^2)
1	Nº de pacientes	8	1	< 0,001
	%	27,6%	3,3%	
2	Nº de pacientes	5	0	
	%	17,2%	0%	
3	Nº de pacientes	8	2	
	%	27,6%	6,7%	
4	Nº de pacientes	0	13	
	%	0%	43,3%	
5	Nº de pacientes	8	14	
	%	27,6%	46,7%	
Severidad de la cataplejía				
Leve-moderada (1, 2, 3)	Nº de pacientes	21	3	< 0,001
	%	72,4%	10%	
Severa (4, 5)	Nº de pacientes	8	27	
	%	27,6%	90%	
(1) EU-NN: 1 = < 1 /año; 2 = < 1 /mes; 3 = < 1 /semana; 4 = < 1 /día; 5 = > 1 /día				

TABLA 9 - Resultados del análisis estadístico de la frecuencia y severidad de la cataplejía en la muestra de pacientes con NC y Els frente al grupo con NC sin Els

La edad de inicio de la cataplejía no muestra diferencias significativas en cuanto a la edad de aparición de la misma (23,6 años en NC y 21,9 en NC + Els; $p = 0,749$), pero sí en lo referente a la frecuencia y severidad de la misma. Si ésta se analiza utilizando las categorías del *European Narcolepsy-Network (EU-NN)*, que clasifica su frecuencia de 1 a 5, se obtiene una media de 2,8 para NC y 4,3 para NC + Els. El análisis de la frecuencia y severidad de la cataplejía mediante el test χ^2 de Pearson (ver Tabla 9), estableciendo dos categorías de acuerdo al EU-NN (leve moderada para niveles 1, 2 y 3; severa para

niveles 4 y 5), muestra que el 90% de pacientes con NC + Els tienen cataplejía severa frente a sólo el 10% de pacientes con NC ($p < 0,001$). Esto demuestra de forma objetiva que la cataplejía es más severa en el grupo con Els asociadas. Además, este hallazgo se correlaciona positivamente con la diferencia significativa observada en el número de SOREMs en el TLMS (media 2,2 en NC y 2,8 en NC + Els; $p = 0,016$), que pone de manifiesto una mayor presión de sueño REM en los pacientes con Els asociadas. Sin embargo, la latencia a la primera fase REM en el PSG muestra un valor promedio inferior en el grupo de NC (32 minutos) que en el grupo de NC + Els (66,6 minutos), en el límite de la significación estadística ($p = 0,50$).

Se ha realizado posteriormente un análisis univariante de los factores relacionados con la severidad de la cataplejía en los 30 pacientes con NC y Els, y en los 30 pacientes con NC sin Els apareados, cuyos resultados se exponen en la Tabla 10. De dicho análisis se puede extraer una primera conclusión clara: la presencia de enfermedades inmunopatológicas asociadas en la NC incrementa de forma significativa el riesgo de padecer formas severas de cataplejía (OR = 23,6). En cuanto al sexo, se observa un discreto predominio de mujeres en la cataplejía severa (OR = 1,12), si bien esta diferencia no es significativa. La edad sí parece ser una condición determinante: los pacientes con cataplejía severa son más jóvenes (37,1 años frente a 53,5), y las edades más avanzadas constituyen un factor de protección para la misma, con un valor de OR = 0,95 y un IC dentro de los niveles

de significación estadística. Lo mismo ocurre con la edad de inicio de la cataplejía, más precoz en la forma severa (19,2 años frente a 28), siendo las edades más tardías un factor de protección con OR = 0,92 y un IC igualmente significativo. El resto de parámetros analizados, que son la escala de Epworth, la latencia de sueño y la latencia REM en la PSG, y la latencia media de sueño y el número de SOREMs en el TLMS, no parecen estar relacionados de forma significativa con la severidad de la cataplejía.

Severidad de la cataplejía ⁽¹⁾		Leve-moderada (1, 2, 3)	Severa (4, 5)	OR	IC para OR al 95%
Sexo	Hombre:	42,3%	57,7%	1,12	0,39 - 3,20
	Mujer:	39,4%	60,6%		
Edad (años)		53,5 ± 20,2	37,1 ± 17,9	0,95	0,92 - 0,98
Presencia de Els	No:	72,4%	27,6%	23,6	5,5 - 100,1
	Sí:	10%	90%		
Epworth		18,4 ± 2,5	18,2 ± 3,4	0,98	0,82 - 1,17
Edad de inicio de la cataplejía (años)		28 ± 16,3	19,2 ± 9,3	0,94	0,90 - 0,99
PSG: latencia de sueño (minutos)		7 ± 11,5	6,9 ± 5,9	0,99	0,93 - 1,06
PSG: latencia a primera fase REM (minutos)		25,9 ± 38,3	67,8 ± 67,4	1,01	1,00 - 1,02
TLMS: latencia media de sueño (minutos)		3,5 ± 2,5	3,4 ± 2,3	0,98	0,77 - 1,24
TLMS: nº de SOREMs		2,5 ± 0,7	2,5 ± 1,1	0,92	0,52 - 1,62

⁽¹⁾ EU-NN: 1 = < 1 /año; 2 = < 1 /mes; 3 = < 1 /semana; 4 = < 1 /día; 5 = > 1 /día
OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza

TABLA 10 - Resultados del análisis univariante de los factores relacionados con la severidad de la cataplejía en los 30 pacientes con NC + Els y los 30 pacientes con NC sin Els (N = 60). Los valores están expresados en porcentaje o como media ± desviación estándar.

3- ENFERMEDADES OBSERVADAS EN EL GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL Y RESULTADOS DEL ANÁLISIS COMPARATIVO CON LA MUESTRA DE NARCOLÉPTICOS ESTUDIADA:

La muestra total encuestada de la población general consta de 434 sujetos (N = 434; 204 hombres y 239 mujeres), tras haber sido excluidos los cuestionarios no válidos. Las diferentes enfermedades inmunopatológicas observadas en dicho grupo y el número de casos detectados de cada una, con su prevalencia en la muestra y sus correspondientes intervalos de confianza, se detallan en la Tabla 11.

Enfermedades autoinmunes	Nº de casos	Frecuencia (%)	IC al 95%
Esclerosis múltiple	1	0,23	0,005 - 1,27
Psoriasis	2	0,46	0,05 - 1,65
Enfermedad de Crohn	1	0,23	0,005 - 1,27
Colitis ulcerosa	1	0,23	0,005 - 1,27
Tiroiditis autoinmune (Hashimoto)	4	0,92	0,2 - 2,3
Bocio multinodular autoinmune	1	0,23	0,005 - 1,27
Enfermedad celiaca	2	0,46	0,05 - 1,65
Artritis reumatoide	1	0,23	0,005 - 1,27
Liquen plano	1	0,23	0,005 - 1,27
Dermatitis cenicienta (eritema discrómico)	1	0,23	0,005 - 1,27
Total:	15	3,45	1,9 - 5,6
Otras patologías inmunológicas			
Rinitis alérgica	47	10,83	8,1 - 14,1
Asma alérgica (extrínseco)	18	4,14	2,4 - 6,4
Dermatitis atópica	32	7,37	5,1 - 10,2
Alergias alimentarias	19	4,37	2,6 - 6,7
Dermatitis de contacto (metales pesados)	24	5,52	3,5 - 8,1
Dermatitis de contacto (látex)	1	0,23	0,005 - 1,27
Total:	141	32,48	28,1 - 37,1
Todas:	156	35,94	31,4 - 40,6

IC = intervalo de confianza

TABLA 11 - Enfermedades inmunopatológicas observadas entre los sujetos encuestados de la población general (N = 434)

De esta muestra total de sujetos encuestados se ha extraído un grupo control de 151 sujetos (N = 151), tras excluir los 7 casos para los que no ha sido posible obtener un control de la misma edad, apareados por sexo y edad con la muestra de pacientes con narcolepsia-cataplejia. Las Els observadas en dicho grupo control se detallan en la Tabla 12.

Enfermedades autoinmunes	Nº de casos	Frecuencia (%)	IC al 95%
Psoriasis	1	0,66	0,01 - 3,6
Colitis ulcerosa	1	0,66	0,01 - 3,6
Tiroiditis autoinmune (Hashimoto)	2	1,32	0,02 - 4,7
Otras patologías inmunológicas			
Rinitis alérgica	12	7,94	4,1 - 13,4
Asma alérgica (extrínseca)	2	1,32	0,02 - 4,7
Dermatitis atópica	2	1,32	0,02 - 4,7
Alergias alimentarias	1	0,66	0,01 - 3,6

IC = intervalo de confianza

TABLA 12 - Enfermedades inmunopatológicas observadas en el grupo control de la población general (N = 151)

El análisis estadístico comparativo de la muestra estudiada con el grupo control evidencia las limitaciones inherentes a un tamaño muestral limitado y a la heterogeneidad de las Els observadas. Así, son varias las enfermedades con un solo caso detectado, tanto en la muestra estudiada como en el grupo control, lo que imposibilita poder obtener resultados estadísticamente significativos con un intervalo de confianza superior al 95%. No obstante, su tratamiento de forma agrupada (enfermedades inmunopatológicas en general, enfermedades autoinmunes en sentido estricto, y otras inmunopatologías) permite obtener algunas conclusiones.

	Nº sujetos	Frecuencia (%)	IC al 95%
Enfermedades autoinmunes	4	2,64	0,7 - 6,7
Otras Els	16	10,59	6,1 - 16,7
TOTAL	18	11,92	7,1 - 18,9

IC = intervalo de confianza

TABLA 13 – Sujetos control de la población general que presentan enfermedades inmunopatológicas (N = 151)

Se han detectado 18 controles con Els, de los cuales 4 tienen una enfermedad autoinmune (EA) en sentido estricto y 16 otras reacciones de tipo alérgico, presentando 2 de ellos una de cada tipo. Además, un sujeto presenta dos procesos alérgicos y ninguno muestra más de una EA simultáneamente (ver Tabla 13). En este sentido, las diferencias con la muestra estudiada de pacientes con NC se pueden apreciar en la Figura 14.

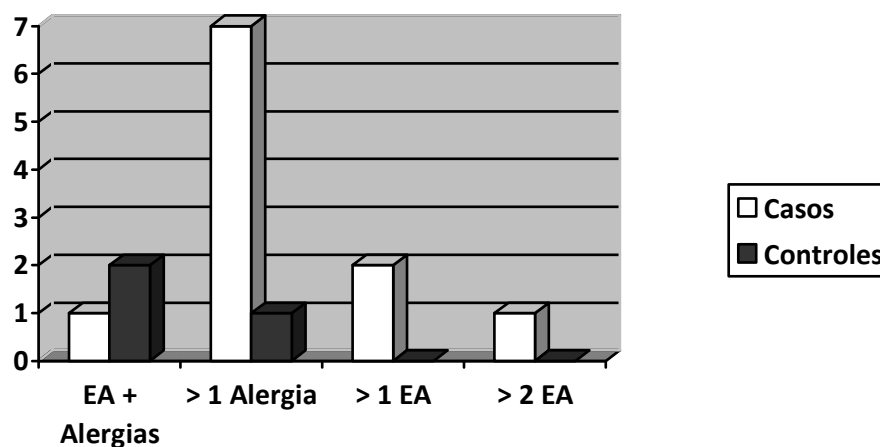


FIGURA 14 - Diferencias entre la muestra estudiada de pacientes con NC y el grupo control de la población general (en nº de personas)

El análisis estadístico comparativo entre ambos grupos se ha realizado ajustando previamente la muestra de pacientes con NC al tamaño del grupo control (N = 151), filtrando los casos sin control

apareado. Las EAs en sentido estricto reflejan una prevalencia claramente superior en la muestra (7,9% en casos vs. 2,6% en controles), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,040$). El valor de OR es de 3,17, siendo igualmente significativo. Si se toman las demás patologías inmunes (alérgicas) de forma agrupada (dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, etc.) se observa de nuevo una mayor prevalencia en la muestra (12,5% en casos vs. 10,6% en controles), si bien la diferencia no es estadísticamente significativa debido a la elevada prevalencia de la rinitis alérgica en ambos grupos (12 casos y 12 controles afectados), con un valor de $p = 0,59$ y $OR = 1,21$ (no significativo). Si se analizan todas las EIs en su conjunto, se observa una mayor prevalencia en la muestra estudiada, pero las diferencias entre los dos grupos no son estadísticamente significativas (19,2% en casos vs. 11,9% controles; $p = 0,081$) por el mismo motivo, con $OR = 1,75$ (no significativo). Todas ellas se resumen en la Tabla 14. Los valores de OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95% se representan gráficamente en la Figura 15.

		Pacientes con NC	Controles	P (Pearson χ^2)	RR	OR	IC para OR al 95%
EAs	nº	12	4	0,040	3,00	3,17	1,01 - 10,07
	%	7,95%	2,65%				
Otras Els	nº	19	16	0,590	1,19	1,21	0,59 - 2,46
	%	12,58%	10,60%				
Todas	nº	29	18	0,081	1,61	1,75	0,92 - 3,32
	%	19,21%	11,92%				
RR = riesgo relativo; OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza							

TABLA 14 - Resultados del análisis comparativo entre la muestra estudiada de pacientes con NC y el grupo control de la población general (N = 151)

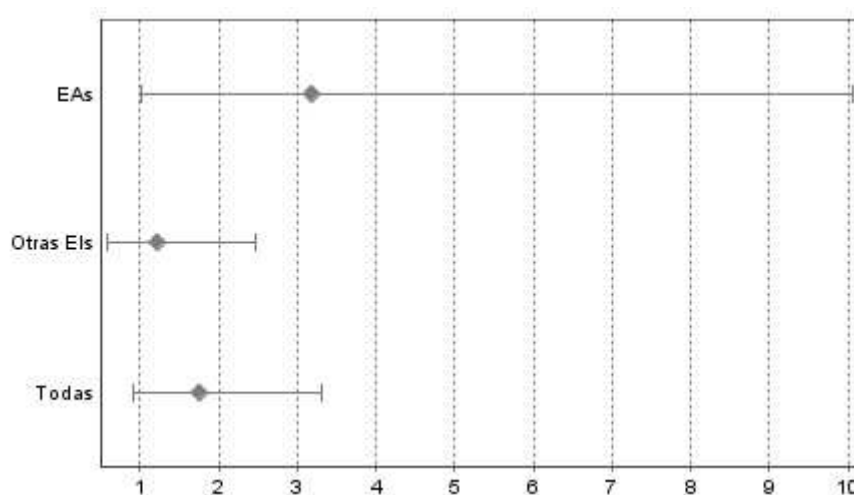


FIGURA 15 - Valores de OR con sus correspondientes intervalos de confianza para las Els (N = 151)

		Pacientes con NC	Controles	P (Pearson χ^2)	RR	OR	IC para OR al 95%
Tiroiditis de Hashimoto	nº	2	2	1,000	1	1	0,13 - 7,19
	%	1,32%	1,32%				
Enfermedad de Crohn	nº	2	0	0,156	-	-	-
	%	1,32%	0%				
Colitis ulcerosa	nº	1	1	1,000	1	1	0,06 - 16,13
	%	0,66%	0,66%				
Psoriasis	nº	2	1	0,562	2,16	2,01	0,18 - 22,44
	%	1,32%	0,66%				
Rinitis alérgica	nº	12	12	1,000	1	1	0,43 - 2,30
	%	7,95%	7,95%				
Asma alérgica	nº	5	2	0,251	2,53	2,55	0,48 - 13,35
	%	3,31%	1,32%				
Dermatitis atópica	nº	4	2	0,410	2	2,02	0,36 - 11,23
	%	2,65%	1,32%				
Alergias alimentarias	nº	3	1	0,314	3,16	3,04	0,32 - 29,5
	%	1,99%	0,66%				

RR = riesgo relativo; OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confianza

TABLA 15 - Análisis estadístico comparativo de las patologías más frecuentes o que están presentes tanto en la muestra estudiada como en el grupo control de la población general (N = 151)

Los resultados del análisis estadístico comparativo por patologías entre ambos grupos, tomando las patologías inmunes que más se

repiten o que están presentes en los dos, se compendian en la Tabla 15. Como ya se ha comentado anteriormente, no es posible determinar la existencia de diferencias significativas entre las patologías observadas en la muestra estudiada de pacientes con NC y el grupo control de la población general debido a las limitaciones del tamaño muestral y a la baja frecuencia de cada una de ellas, como se puede observar en la tabla.

VI. DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos a partir del análisis comparativo entre la muestra de pacientes utilizada en este estudio y el grupo control de la población general, se puede obtener una primera conclusión: existe una frecuencia mayor de asociación entre narcolepsia-cataplejia y enfermedades autoinmunes que en la población general (7,95% en NC frente a 2,65% en el grupo control apareado; OR = 3,17), lo cual refuerza a su vez la idea de que la narcolepsia tiene igualmente una patogenia autoinmune. La asociación con otras enfermedades de tipo alérgico también es elevada, aunque la diferencia no ha sido estadísticamente significativa en este estudio (12,5% en NC frente a 10,6% en controles) debido fundamentalmente a la elevada prevalencia en nuestro entorno de algunas enfermedades inmunes como la rinitis alérgica. Esto condiciona los resultados de la asociación observada con las Els en su conjunto que, no obstante, muestra diferencias entre ambos grupos cercanas a los valores de significación estadística (19,2% en NC frente a 11,9% en controles). El estudio por patologías individuales de las diferencias entre ambos grupos no permite, como ya se ha comentado anteriormente, obtener diferencias valorables debido al escaso número de pacientes afectados por la mayoría de ellas.

Es necesario recalcar que la muestra de pacientes con NC que se ha utilizado en este estudio es singularmente grande (158 pacientes) para una enfermedad considerada como rara, lo cual, a pesar de las limitaciones impuestas por el tamaño muestral, ha permitido obtener algunos resultados relevantes. En este sentido, se acepta que la

prevalencia de la narcolepsia en España es similar a otros países europeos, con una variación de entre el 0,025% y el 0,40% de la población (Ohayon y cols., 2002), si bien no existen estudios hasta la fecha que hayan podido confirmar este dato. Con la excepción de las enfermedades ya mencionadas que afectan al Sistema Nervioso Central (esclerosis múltiple y encefalomiелitis aguda diseminada), no existían hasta ahora estudios que relacionaran la narcolepsia-cataplejia (NC) con otras enfermedades autoinmunes no neurológicas, así como con otras patologías inmunes (Martínez-Orozco y cols., 2014). No se había realizado tampoco con anterioridad ningún estudio de casos y controles sobre esta asociación.

Las enfermedades autoinmunes (EAs), en su conjunto, constituyen un grupo heterogéneo de patologías que se encuentra en constante estado de revisión y ampliación. Como grupo, ofrecen el potencial de poder revelar algunas características compartidas y también diferencias significativas entre ellas, que pueden aportar datos importantes sobre su patogénesis que no serían evidentes si dichas enfermedades se trataran por separado. Aunque muchas EAs son individualmente raras, Jacobson estimó que afectan en conjunto a 1 de cada 31 ciudadanos de Estados Unidos (Jacobson y cols., 1997), lo que supone un 3,22% de la población. Pero no fue hasta 2007 cuando Eaton realizó por primera vez un estudio extenso sobre la prevalencia de las EAs a partir de una población de más de 5 millones de habitantes incluida en los registros de un hospital en Dinamarca (Eaton y cols., 2007). Dicho estudio incluyó tan

sólo 31 patologías, concluyendo que un 5,3% de los pacientes presentaban al menos una de ellas, aunque es preciso tener en cuenta que se trataba de pacientes de un medio hospitalario y la prevalencia obtenida es probablemente superior a la real. En este sentido, la muestra de sujetos de la población general obtenida para el presente estudio se puede considerar bastante representativa, puesto que la prevalencia en la misma de EAs (3,45%) está en la línea de lo observado por Jacobson. No existen estudios similares sobre la prevalencia global de EAs en España.

En los últimos años se ha prestado especial atención a la geo-epidemiología de estas enfermedades (Selmi, 2010; Youinou y cols., 2012), que muestra variaciones significativas entre las diferentes EAs en función de la localización geográfica, pero hasta hace relativamente poco tiempo no se había publicado el primer estudio de prevalencia con un listado completo de EAs. Este estudio, realizado en 2012 (Hayter y Cook, 2012), lleva a cabo una revisión sistemática de las principales series publicadas en la literatura científica e incluye por primera vez un listado de 81 EAs en total, 64 confirmadas y 17 probables, estableciendo una prevalencia global de EAs del 2,7% para hombres y 6,4% para mujeres. Si se toma como referencia la prevalencia acumulada, ya que las EAs se manifiestan de forma sumatoria a lo largo de la vida, se obtienen sobreestimaciones más groseras del 3% para hombres y 7,1% para mujeres. Dicho estudio incluye, por primera vez, a la narcolepsia. Además, describe los periodos de mayor prevalencia para las diferentes

EAs, siendo máxima para la narcolepsia en la segunda década de la vida (10-19 años). La máxima incidencia de EAs en su conjunto se produce durante la tercera (20-29 años) pero, sobre todo, en la quinta década de la vida (40-49 años) (ver Figura 16).

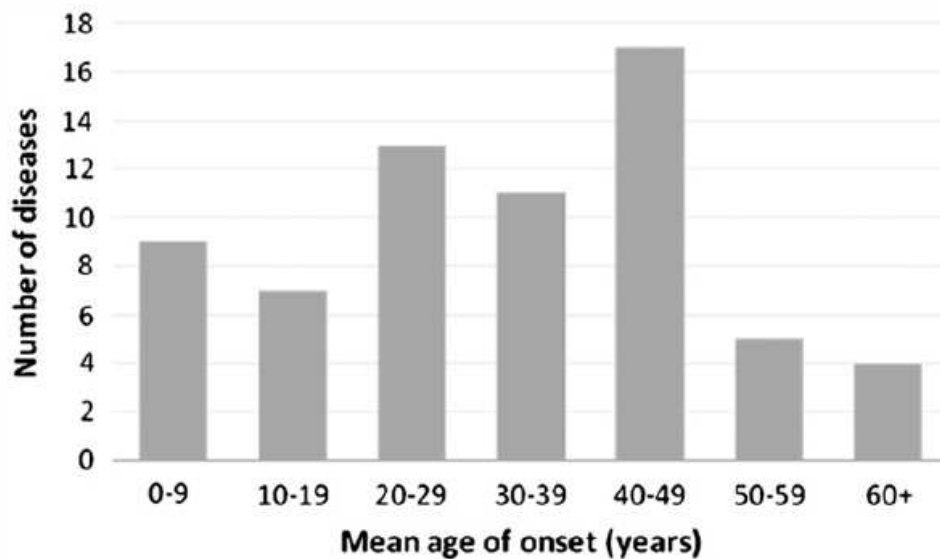


FIGURA 16 - Edad media de inicio de las enfermedades autoinmunes (Hayter y Cook, 2012)

Si comparamos estos datos con lo observado en el presente estudio se puede apreciar que 8 de los 12 pacientes que presentan EAs asociadas (dos tercios del total) manifestaron el primer síntoma de la narcolepsia (la ESD) antes de los 20 años, 2 de ellos antes de los 10 años. Si se toman como referencia todas las Els observadas, en este grupo podemos incluir a 20 de los 30 pacientes (la misma proporción, dos tercios), 4 antes de los 10 años. Esto indica que los pacientes con NC y Els (no sólo EAs) tienen una tendencia a manifestar la NC precozmente. Este hallazgo es importante, porque hasta ahora los estudios que han analizado los rangos de edad de mayor incidencia de

la narcolepsia no han tenido en cuenta la coexistencia de otras inmunopatologías, que podrían ser un factor condicionante.

En cuanto a las diferencias por sexo para las EAs, las mujeres soportan la mayor carga: los estudios publicados con anterioridad establecían que las mujeres tienen 2.7 veces más riesgo que los hombres de adquirir una, y que el 78% de las EAs son más frecuentes en mujeres (*National Institutes of Health*, 2005). Para Hayter y Cook, sin embargo, 47 EAs (58%) son más frecuentes en mujeres y sólo 21 tienen un marcado predominio femenino (75-100%). La causa de este riesgo incrementado en las mujeres es desconocida, existiendo teorías acerca de mecanismos de autoinmunidad inducidos por quimerismo genético (dos cigotos, tras la fecundación, se combinan formando uno solo que se desarrolla normalmente, resultando que células de órganos o tejidos corporales tienen ADN distinto) (Gleicher y Barad, 2007), el efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre la inmunidad (Jansson y Holmdahl, 1998), o acerca de la acción de genes codificados en el cromosoma X (Invernizzi, 2007). Además, las EAs más prevalentes son también más frecuentes en mujeres y, al contrario, la frecuencia en hombres es mayor en aquellas enfermedades que tienen una prevalencia más baja (ver Figura 17).

Si se comparan estos hallazgos con los obtenidos en el presente estudio, se puede observar que la muestra de 158 pacientes con NC es predominantemente masculina (96 pacientes son hombres, un 60,7%), lo

que está más en la línea de lo descrito por Hayter y Cook acerca de que no todas las EAs (en este caso la narcolepsia) tendrían un predominio femenino. Sin embargo, la tendencia se invierte claramente si se analiza la muestra de 30 pacientes con EAs asociadas, con un predominio femenino (8 de los 12 casos son mujeres, un 66,6%). Si se toman como referencia todas las Els en conjunto, la proporción es menor: un 53,3% (16 mujeres frente a 12 hombres).

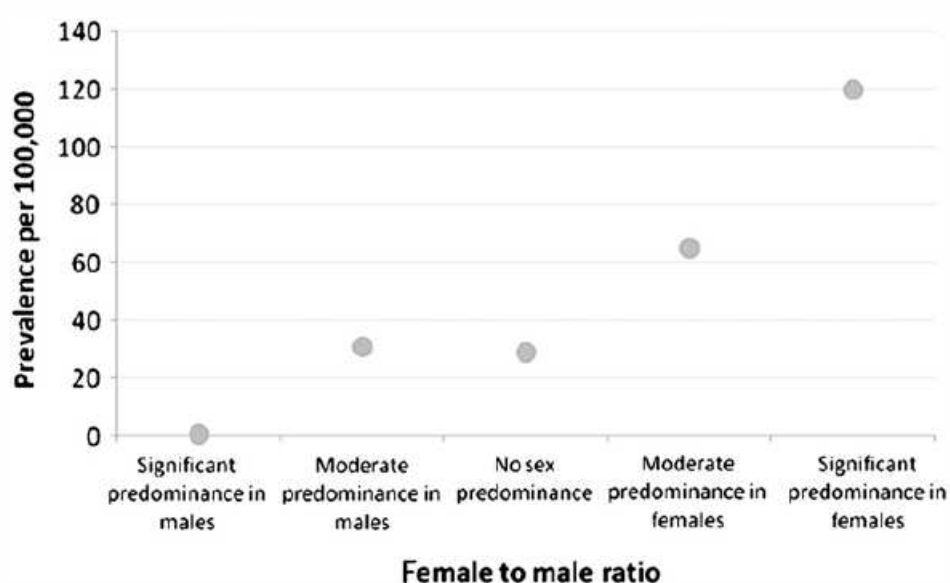


FIGURA 17 - Prevalencia media de EAs por predominancia de sexo (Hayter y Cook, 2012)

Estos últimos datos es preciso encuadrarlos en el contexto de una muestra en la que sólo un 39,3% de pacientes con NC (62 de los 158) son mujeres. O expresado de otra forma: el 12,9% de las mujeres de la muestra de 158 pacientes con NC presentan al menos una enfermedad autoinmune, frente a sólo el 4,1% de los hombres; si se toman como referencia todas las Els, la proporción es del 25,8% de mujeres frente al 14,5% de los hombres. Esto sugiere la existencia de una mayor carga

genética en el sexo femenino para desarrollar otras EIs (no sólo EAs), sobre todo aquellas que tienen una mayor prevalencia en la población, como la tiroiditis de Hashimoto, que tiene un acusado predominio femenino como se verá más adelante. Esta última hipótesis está también en la línea de lo reflejado en la Figura 17. Esta predominancia de sexo en algunas EAs, pero también de edad (lo que conlleva una presentación acumulativa a lo largo de la vida), así como la influencia de factores ambientales e incluso geográficos, hacen imprescindible que el grupo control tomado de la población general en este estudio para su comparación con la muestra de pacientes con NC pertenezca al mismo entorno y se haya apareado por sexo y edad. De no ser así, se podrían haber obtenido falsas asociaciones.

La opinión generalizada es que existen aproximadamente 80 EAs, basándose en criterios que incluyen una alteración en la auto-tolerancia inmunitaria (Damoiseaux y Tervaert, 2002), la presencia demostrable de auto-anticuerpos y/o células T auto-reactivas (Ito y cols., 2008), o de factores infecciosos que actúan como activadores facilitando el desarrollo de la enfermedad (Atassi y Casali, 2008; Blank y cols., 2007). La realidad es que no existen unos criterios consensuados para la categorización de las EAs, por lo que los denominados “postulados de Witebsky” (Rose y Bona, 1993) son ampliamente utilizados con este fin (ver Tabla 16). Se acepta, en general, que una EA debe cumplir al menos dos de estos criterios. Las EAs detectadas en este trabajo constituyen un grupo heterogéneo y todas ellas cumplen, si no todos, al

menos dos de los postulados de Witebsky. La mayoría de ellas tienen una fisiopatología autoinmune universalmente aceptada pero otras no han sido incluidas hasta ahora en las series publicadas, en concreto la enfermedad de Peyronie, el síndrome de resistencia insulínica de tipo B (SRI-B), la parálisis facial idiopática recurrente y el bocio multinodular autoinmune, cuya patogenia se discute a continuación con más detenimiento con objeto de justificar su inclusión en este estudio.

1. La repuesta inmune adaptativa se dirige de forma específica hacia el órgano o tejido afectado.
2. Existen células T auto-reactivas y/o auto-anticuerpos presentes en el órgano o tejido afectado.
3. Las células T auto-reactivas y/o auto-anticuerpos pueden transferir la enfermedad a sujetos o animales sanos.
4. La inmunización con el auto-antígeno induce la enfermedad en modelos animales.
5. La eliminación o supresión de la respuesta inmune previene la progresión de la enfermedad, o al menos atenúa las manifestaciones clínicas.

TABLA 16 - Postulados de Witebsky para las enfermedades autoinmunes

La enfermedad de Peyronie, descrita en un caso de esta serie (ver Caso 4 en Tabla 6), es una rara enfermedad caracterizada por la presencia de placas de colágeno en la túnica albugínea del pene, que se curva durante la erección provocando disfunción eréctil, así como por dolor tanto en reposo como durante la erección. Su prevalencia en España es desconocida, pero algunos estudios realizados en otros

países la han estimado en un 0,3%-1% de la población masculina. Un estudio realizado en Alemania determinó una máxima incidencia en mayores de 70 años (6,5%), no observándose casos en menores de 30 años (Sommer y cols., 2002). Poco se sabe acerca de su etiología, que se considera multifactorial. La hipótesis sobre su origen autoinmune se sustenta en su carácter inflamatorio crónico, la evidencia de asociaciones con haplotipos HLA DR3 y DQw2 (Rompel y cols., 1994), la respuesta positiva a tratamientos inmunosupresores, y el reciente descubrimiento de una mutación en el locus WNT2 del cromosoma 7 que comparte con la enfermedad de Dupuytren (Dolmans y cols., 2012). Se han descrito asociaciones entre la enfermedad de Peyronie y esta última (Nugteren y cols., 2011), así como un caso de síndrome de Sjögren (Kobak y Saraçoglu, 2014), pero no hasta ahora con la NC. El caso descrito en esta serie es un varón de 38 años que a los 15 manifestó la ESD y a los 30 fue diagnosticado de enfermedad de Peyronie. Si bien el curso de ambas enfermedades parece independiente, es interesante recalcar el hecho de que la enfermedad de Peyronie aparece en este paciente a una edad muy temprana de acuerdo a la descripción hecha por Sommer, que no encontró casos en menores de 30 años, lo que hace posible un papel modulador de la respuesta inmune de la NC en el origen precoz de ésta.

En esta serie se presenta también un caso de síndrome de resistencia insulínica de tipo B (SRI-B) (Caso 27). Se trata de una mujer de 16 años con diagnóstico de NC a los 9 años (aunque ya presentaba

ESD a los 7 años), y que recientemente ha sido diagnosticada de síndrome de ovario poliquístico (SOP) acompañado de obesidad, hiperandrogenismo con oligomenorrea, hiperglucemia e hiperinsulinismo. La rápida evolución de este último llevó a sospechar el SRI-B, que es una enfermedad de etiología autoinmune caracterizada por la presencia en plasma de anticuerpos anti-receptor de insulina, y que fue descrita por primera vez por Flier (Flier y cols., 1975). Se han descrito remisiones completas del SRI-B tras tratamientos inmunosupresores (Kawanishi y cols., 1977), y se han observado asociaciones con LES, así como con esclerodermia, dermatomiositis y hepatitis crónica autoinmune. Pero su asociación definitiva con otras EAs fue demostrada por Arioglu en una serie de 24 pacientes (20 mujeres y 4 hombres) con diagnóstico de SRI-B y sometidos a seguimiento durante 28 años: 17 pacientes presentaron otra EA, cuyas manifestaciones precedieron al SRI-B en el 95% de los casos (Arioglu y cols., 2002). En la paciente analizada, la aparición previa de la NC varios años antes podría haber contribuido al desarrollo posterior del SRI-B mediante un mecanismo de inmunomodulación, tal y como sugiere también Arioglu en su serie.

La parálisis facial idiopática recurrente (PFIR) se describe en esta muestra en una paciente con NC que presenta también síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y tiroiditis de Hashimoto (Caso 1). Se trata de una mujer de 37 años que manifestó los primeros síntomas de PFIR a los 12 años de edad y las ESD apareció a los 22. Las otras dos EAs que presenta esta paciente, la tiroiditis y el síndrome antifosfolipídico, han

sido diagnosticadas durante los 5 años previos a la realización de este estudio. Se trata de un raro caso, no descrito anteriormente, de NC y otras tres EAs concomitantes. La PFIR es una rara entidad sobre la que existen muy pocos casos descritos en la literatura científica (Scola y cols., 2004). Se manifiesta por episodios repetidos de parálisis facial periférica unilateral o bilateral, dejando como secuela una paresia facial residual que se agrava tras cada episodio. Suelen existir antecedentes familiares (Sangla y cols., 1996) y su etiología es desconocida, no habiéndose detectado hasta la fecha auto-anticuerpos específicos. Un estudio realizado en 5 pacientes mostró niveles elevados de IgG en plasma y en LCR, así como una fracción de albúmina elevada en LCR, lo que permite confirmar la participación del sistema inmune (Yetiser y cols., 2002). El tratamiento incluye la administración de corticoides en la fase aguda, y no se han realizado estudios genéticos de asociación con otras EAs, si bien uno de los casos descritos había presentado previamente hipertiroidismo de origen no especificado.

El caso descrito en esta muestra (Caso 13) con bocio multinodular autoinmune (BMNA) se trata de una mujer de 62 años que a los 45 años comenzó a presentar ESD, y a los 53 años fue diagnosticada de BMNA. Aunque clásicamente se ha considerado una enfermedad tiroidea no autoinmune, en los últimos años se han hallado evidencias de lo contrario. Se han encontrado acúmulos de linfocitos infiltrantes entorno a células tiroideas que expresan antígenos HLA-DR (Jansson y cols., 1984), y posteriormente se ha descrito un aumento de linfocitos T CD8+

y células natural-killer (NK) CD16+ en la sangre periférica (Corrales y cols., 1993). Este aumento celular está relacionado con el incremento de los mecanismos inmunológicos supresor y/o citotóxico, lo que puede constituir un mecanismo de regulación inmunológica en la progresión del bocio. Los estudios HLA posteriores han mostrado hallazgos interesantes: una menor frecuencia del alelo HLA-Cw4 en pacientes españoles con BMN, que funcionaría como un factor de protección ante la enfermedad en aquellos casos con bocio de menor tamaño y sin expansión intratorácica, y una mayor frecuencia de HLA-Cw16 (Rios y cols., 2003). Recientemente se han detectado también varios polimorfismos en el gen del receptor de TSH en pacientes con BMNA (Bayram y cols., 2013). No existen apenas estudios que relacionen el BMNA con otras EAs, con la excepción de la enfermedad de Graves y un raro caso de miastenia gravis (Ionescu y cols., 2012).

Las demás EAs observadas en esta muestra de pacientes con NC tienen, como ya se ha comentado, un origen autoinmune generalmente aceptado, y las que afectan al sistema nervioso central (SNC), entre ellas la esclerosis múltiple (EM), presentan un interés especial para este estudio. Si bien la etiología de la EM sigue siendo desconocida, se piensa que en la misma intervienen una combinación de factores genéticos y medioambientales, al igual que en la narcolepsia., enfermedad con la que presenta además otras coincidencias. En la EM, la proteína básica de la mielina (*myelin basic protein*, MBP) y la denominada glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina (MOG),

actúan como auto-antígenos. Los primeros casos de EM y NC fueron descritos por Ekbom en cuatro casos familiares de EM (Ekbom, 1966). En tres de estas familias había un miembro con EM y NC, y en la cuarta familia había un miembro con NC únicamente, lo que ya por entonces puso de manifiesto una posible relación etiopatogénica entre ambas enfermedades. Es sabido, además, que la EM y la narcolepsia comparten genes que confieren susceptibilidad. Esto fue descrito por primera vez por Younger, quien describió la presencia del antígeno DR2 en ambas enfermedades (Younger y cols., 1991). Posteriormente se ha sabido que los haplotipos HLA de clase II de ambas enfermedades comparten los alelos DRB1*15:01 y DQB1*06:02 (Fogdell y cols., 1995; Dymment y cols., 2004), que multiplican por tres el riesgo de desarrollar EM en sujetos heterocigotos y por seis en homocigotos. Se ha descrito también el caso de un paciente que desarrolló la narcolepsia, pero también EM, tras la vacunación con Pandemrix (Vrethem y cols., 2012). Por otro lado, se han descrito casos de narcolepsia sintomática en pacientes con EM (Baba y cols., 2009; Kanbayashi y cols., 2009 y 2011): en ellos aparecen de forma típica placas en la región hipotalámica, provocando una forma de narcolepsia secundaria al daño de las neuronas hipocretinérgicas.

Recientemente se ha identificado una mutación, no detectada hasta la fecha en la forma esporádica de la enfermedad, en una familia narcoléptica española (Hor y cols., 2011). Para identificar la mutación causante se realizó un análisis genético de la familia más numerosa de

la que se tiene constancia, con doce miembros afectados por la enfermedad. Se identificó una mutación en el gen MOG en los narcolépticos de la familia de ambos sexos, que no se observó en los familiares sanos ni en cientos de controles sin relación familiar. Cuando los investigadores introdujeron la forma mutada del MOG en los oligodendrocitos de ratones, observaron que la proteína MOG no se distribuía regularmente en el interior de las células, lo cual sugiere que la forma mutada de la MOG no debe funcionar adecuadamente. A pesar de que se necesitan más estudios para identificar el nexo entre la mielina, los oligodendrocitos y la narcolepsia, el hallazgo es relevante, ya que recientemente se ha relacionado el MOG con varios trastornos neuropsiquiátricos. La identificación de la mutación en el gen MOG, hasta el momento exclusiva de esta familia española, aporta una mejor comprensión de la patogénesis de la narcolepsia y destaca el papel de la mielina y los oligodendrocitos en la susceptibilidad a padecer la enfermedad.

En esta muestra se presenta un caso de EM (Caso 6). Se trata de una mujer de 39 años que a la edad de 12 comenzó a presentar ESD, y que fue diagnosticada de NC a los 27. El examen neurológico realizado entonces no reveló ningún déficit, y el haplotipo HLA fue DRB1*07-DRB1*15-DQA1*02:02-DQB1*06:02 (Peraíta-Adrados y cols., 2013). Meses después comenzó a presentar disestesias en las extremidades derechas, y durante la visita a su neurólogo relató un episodio previo de diplopia a la edad de 16 años que duró una semana. El estudio de RMN

realizado al diagnóstico de EM mostró múltiples lesiones en sustancia blanca periventricular, pero no en la región hipotalámica. Los niveles de hipocretina-1 en LCR fueron indetectables, los anticuerpos TRIB2 se encontraban en el límite alto de la positividad, y no se detectaron mutaciones en el gen MOG. En esta paciente la presencia incuestionable de cataplejias, en asociación con la ESD y la positividad para el HLA DQB1*06:02, sugieren que la NC se inicia primero a los 12 años y que 3-4 años después presentó los primeros síntomas de EM, por lo que el curso de ambas enfermedades es independiente. Este caso muestra cómo la susceptibilidad a ambas enfermedades es el resultado de la interacción entre genes y el medioambiente, y plantea la posibilidad de un mecanismo inmunopatológico similar.

Se ha observado también en esta muestra un caso de lupus eritematoso sistémico (LES) (Caso 7). Se trata de una mujer de 43 años que a la edad de 18 fue diagnosticada de LES, y que 10 años después comenzó a tener ESD. Se trata, además, del primer caso publicado en la literatura con LES y NC, confirmada esta última mediante las oportunas pruebas de sueño (Pablos y cols., 1993), y siendo el estudio de RM craneal normal. El LES es 9 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, y cerca del 90% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil, apareciendo sobre todo al principio de la tercera década de la vida (Smith, 2010). Con anterioridad a este caso de LES y NC, se había descrito una paciente que a la edad de 36 años fue diagnosticada de LES y tratada con corticoesteroides sistémicos,

desarrollando dos años después episodios de cataplejia unilaterales desencadenados por la risa (Lascelles y cols., 1976). En esos dos años había presentado además episodios súbitos de somnolencia y de parálisis del sueño. Se trata de un caso similar al descrito en esta muestra, pero en el que no se llegó a confirmar el diagnóstico de NC.

En esta serie de pacientes con NC se ha identificado también un caso de enfermedad celiaca (EC) (Caso 28). Se trata de una mujer diagnosticada de NC a los 24 años, que a la edad de 19 comenzó a presentar ESD, y que a los 22 años fue diagnosticada simultáneamente de enfermedad de Crohn (ECr) y de EC. La prevalencia de EC en países occidentales se estima entorno al 1% (Tack y cols., 2010), y en un estudio realizado en el área de Madrid a partir de donantes de sangre su prevalencia se estimó en 1/370 habitantes, incluyendo los casos asintomáticos (García y cols., 2007). Como ocurre con otras enfermedades de base autoinmune, es más frecuente en la mujer con una ratio de 2:1 con respecto a los varones. La causa de la EC es desconocida, pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales, y el estudio HLA es una prueba de gran utilidad para el cribado de la enfermedad.

Se ha identificado asociaciones con otras EAs en las que existe un mayor riesgo para padecer la EC. En concreto: diabetes mellitus tipo I (5-6%) (Cohn y cols., 2014), tiroiditis autoinmune (2-5%) (Mehrdad y cols., 2012), síndrome de Sjögren, LES, enfermedad de Addison,

nefropatía IgA, hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria y artritis reumatoide. Ya habían sido descritas anteriormente en la literatura asociaciones entre EC y ECr (Ciobanu y cols., 2013), como en esta paciente, pero nunca antes con la narcolepsia.

La enfermedad de Crohn (ECr), además de en esta paciente, está también presente en el caso 16. Se trata de otra mujer que debutó con los primeros síntomas de NC a la edad de 9 años, inmediatamente después de un primer brote de rinitis alérgica, siendo diagnosticada de ECr ya en la edad adulta. En la ECr la predisposición genética es universalmente aceptada, y se han descrito más de 100 *loci* relacionados con la enfermedad. Sin embargo, su relación con el sistema HLA sigue siendo controvertida. Se manifiesta habitualmente entre los 15 y 30 años de vida, y se ha relacionado con la presencia de otras EAs. Así, se ha observado una relación no infrecuente con la arteritis de Takayasu (Taddio y cols., 2013), y se han descrito casos aislados de ECr y nefropatía IgA, pancreatitis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática (Shaaban y cols., 2013), LES (Yamashita y cols., 2012) o espondilitis anquilosante (Rashid y cols., 2013). No se han descrito hasta ahora casos de comorbilidad entre ECr y NC.

La colitis ulcerosa (CU) se ha observado también en el caso 25 de esta muestra. La etiología de la CU involucra, al igual que en al ECr, factores genéticos y ambientales. Diversos GWAS han identificado múltiples genes que confieren susceptibilidad a la CU y, en lo referente

al sistema HLA, un estudio realizado en España mostró una frecuencia elevada de DR2 (Garcia-Herola y cols., 2013). Posteriormente, se han descrito diversos haplotipos que incrementan el riesgo de CU pero reducen el de ECr, y viceversa. Se han descrito asociaciones en la edad adulta entre CU y pancreatitis autoinmune, neuromielitis óptica o hepatitis autoinmune, entre otras EAs. En la edad pediátrica, la CU se ha asociado con un mayor riesgo de padecer DM tipo 1 (OR 2.7) y se ha observado una mayor frecuencia de asma, eczema, rinitis alérgica, hipotiroidismo autoinmune, artritis reumatoide y LES (Kappelman y cols., 2011). El caso presentado trata de una paciente de 52 años que a los 18 años manifestó los primeros síntomas de la NC y a los 36 la CU, presentando varios años más tarde una segunda EA asociada, precisamente un hipotiroidismo autoinmune.

El hipotiroidismo autoinmune, o tiroiditis de Hashimoto (TH), se ha observado en dos casos de esta serie: el caso 1, antes mencionado, que asocia además parálisis facial idiopática recurrente (PFIR) y síndrome antifosfolipídico (SAFL); y el caso 26, también citado anteriormente, que asocia CU. La TH es más prevalente en mujeres de edad intermedia, y su incidencia se ha estimado en 2.2 casos/100.000 habitantes y año para los varones, y 498.4 casos/100.000 habitantes y año para las mujeres (McGrogan y cols., 2008). Los pacientes tienen un mayor riesgo de presentar otras EAs como el síndrome de Sjögren (Jara y cols., 2007), diabetes mellitus tipo 1 (Cutolo, 2014), anemia perniciosa

(Romero, 2010), artritis reumatoide (Rateman, 2008), enfermedad celiaca o enfermedad de Graves.

El síndrome antifosfolípido (SAFL), o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares (Lim, 2013). Se habla de SAFL primario cuando ocurre en ausencia de otras EAs, y de SAFL secundario cuando ocurre en el contexto de EAs tales como el lupus eritematoso sistémico (LES). Es más frecuente en mujeres que en hombres, su etiología no es todavía bien conocida, y no existen apenas trabajos publicados que lo relacionen con otras EAs.

Otra de las EAs observadas en esta serie es la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), si bien se recomienda actualmente utilizar el término de trombocitopenia inmune primaria (TIP) debido a la importancia de los mecanismos inmunológicos de destrucción de plaquetas mediada por auto-anticuerpos y linfocitos T en su patogenia. Su prevalencia es desconocida, y se trata de una enfermedad rara con una incidencia estimada en todo el mundo de aproximadamente 2-10 casos/millón de habitantes (Terrell y cols., 2005). La respuesta autoinmune en la PTI se dirige de forma específica contra el complejo glicoproteico plaquetario IIb/IIIa. La mayoría de los casos ocurren en niños menores de 15 años, y con frecuencia los síntomas aparecen después de una infección viral. Existen escasas asociaciones descritas

entre PTI y otras EAs, con la excepción de algunos casos de LES y el ya mencionado caso de Crohn. No se han descrito hasta ahora asociaciones entre PTI y NC. El caso presentado en esta serie se trata de un paciente 31 años que a los 17 fue diagnosticado de PTI, manifestando la ESD a esa misma edad. En este caso existe una relación temporal en el inicio de ambas enfermedades que podría haber condicionado su desarrollo y evolución posterior.

La psoriasis está también presente en dos pacientes de esta muestra (Casos 8 y 15). En un estudio reciente realizado en España su prevalencia se ha estimado en un 2,3%, sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos (Ferrándiz y cols., 2014). En la psoriasis los primeros síntomas se preceden con frecuencia de una faringoamigdalitis estreptocócica (Nickoloff y cols., 2007), y el sistema HLA constituye el principal determinante de la susceptibilidad genética. El principal determinante genético corresponde al alelo HLA-Cw*06:02 (Capon y cols., 2004). Se ha postulado que este alelo permitiría la presentación de un determinante antigénico presente en las queratinas de tipo I. Éste actuaría como un auto-antígeno y presentaría reactividad cruzada con la proteína M estreptocócica. Así, en el transcurso de una faringoamigdalitis se produciría una presentación de antígenos estreptocócicos mediada por HLA-Cw6 a los linfocitos T nativos de las amígdalas. Con el tiempo se produciría una expansión oligoclonal de linfocitos T dirigidos contra antígenos estreptocócicos y con direccionamiento cutáneo, que empezarían a reconocer auto-antígenos

epidérmicos, dando lugar a las lesiones en placas de la psoriasis (Puig y cols., 2014). Se han descrito asociaciones esporádicas entre psoriasis y otras EAs, aunque varios estudios han observado una frecuencia superior a lo esperado en pacientes con esclerosis múltiple (Fellner y cols., 2014). También se han encontrado asociaciones con DM tipo 1, LES, neuromielitis óptica, anemia hemolítica autoinmune, vitíligo o hipotiroidismo autoinmune, pero hasta la fecha no con NC. Los casos presentados en esta serie son dos varones de 38 y 34 años de edad que presentan psoriasis de forma aislada. En el primer paciente (Caso 8) la ESD aparece a los 19 años y la psoriasis se diagnostica 15 años más tarde. En el segundo (Caso 15) la psoriasis se manifiesta a los 10 años, y la ESD tan sólo dos años más tarde.

En lo referente a las otras Els descritas en esta muestra de pacientes con NC, y que no son enfermedades autoinmunes en sentido estricto, se pueden describir en conjunto como enfermedades de tipo alérgico. Comparten algunas características comunes: su elevada prevalencia entre la población y un acusado componente genético o hereditario en la mayoría de ellas. Es el caso de la rinitis alérgica (presente en 12 pacientes con NC pero también en 12 controles), el asma alérgica (5 casos y 2 controles), la dermatitis atópica (4 casos y 2 controles), las alergias alimentarias (3 casos y 1 control) y la dermatitis de contacto (1 caso). Los estudios epidemiológicos han identificado un incremento de la prevalencia de todas estas enfermedades en los

últimos 20-30 años, se cree que debido a los hábitos de vida y a las circunstancias existentes en los países desarrollados.

La rinitis alérgica, a diferencia de las enfermedades autoinmunes, constituye la manifestación de una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 con producción de anticuerpos IgE ante diversos alérgenos ambientales, en especial al polen. El asma alérgica, una de las más importantes enfermedades de duración prolongada en niños, es una manifestación más severa del mismo proceso alérgico, afecta al 3-7% de la población adulta y es más frecuente en el sexo masculino en una relación de 2:1, si bien esta relación tiende a igualarse al llegar a la pubertad. En un trabajo llevado a cabo en Londres (Sibbald y Rink, 1999) entre adultos de 16 a 65 años la prevalencia de rinitis alérgica fue del 16%. El pico de prevalencia sucede entre los 5 y 15 años en Inglaterra, 10-19 años en Dinamarca y entorno a los 24 años en EEUU (Broder y cols., 1974), lo que pone de manifiesto las diferencias regionales probablemente como resultado de la diferente alergenidad del polen predominante o de la concentración de aeroalérgenos, y es más común en zonas urbanas que en zonas rurales. España participó hace algunos años en el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Children*) llevado a cabo en 155 países simultáneamente (Grupo ISAAC Español, 1999). El estudio, realizado entre adolescentes de 13-14 años, mostró que el 9,4% habían sufrido alguna vez rinitis alérgica, y el 10,3% tuvo alguna vez dermatitis atópica. Los resultados

fueron diferentes en las 9 ciudades en las que se realizaron las encuestas.

La dermatitis atópica es fundamentalmente una enfermedad propia de la infancia y disminuye su frecuencia e intensidad con la edad. Su prevalencia es muy difícil de determinar, ya que varía de unas zonas geográficas a otras y, generalmente, es mayor cuanto más al norte de un país y cuanto más alto es su nivel de desarrollo industrial. En general, se cree que afecta al 2-14% de la población adulta. En el 60% de los pacientes se inicia en los primeros 6 meses de vida, en el 85% en los primeros 5 años y sólo un 10% inician la enfermedad después de los 7 años. Además, en el 66,6% de los casos existe un antecedente personal de rinitis alérgica, y un 70-80% tienen antecedentes de la enfermedad entre sus familiares en primer grado (Lugović y Lipozencić, 2000).

La interacción entre rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica es conocida desde hace muchos años. Así, la existencia de un progenitor con dermatitis atópica incrementa el riesgo de padecer ésta entre sus descendientes (OR 3.4), pero también de padecer asma (OR 1.5) y rinitis alérgica (OR 1.4) (Dold y cols., 1992), lo que sugiere que se trata de enfermedades con una etiología multifactorial en la que están implicados factores genéticos y ambientales comunes. Esta influencia genética parece jugar un papel determinante en la etiología de la rinitis alérgica: gracias a los estudios GWAS se han podido describir numerosas alteraciones genéticas asociadas con un mayor riesgo de rinitis (Portelli

y cols., 2014) y más de 10 *loci* relacionados con ella (Bønnelykke y cols., 2013). Respecto al sistema HLA, un estudio en población china encontró una asociación entre rinitis polínica y los alelos DQA1*02:01 y DQB1*06:02, que tendrían un efecto protector, y con DQA1*03:02 como factor de susceptibilidad (Wang y cols., 2004). No existen estudios HLA sistematizados sobre rinitis alérgica en la población española.

El asma alérgica se ha relacionado con numerosos determinantes genéticos, que en su mayoría no son replicables entre los diferentes grupos étnicos y áreas geográficas (Leung y cols., 2014), habiéndose hallado incluso diferencias entre ambos sexos en una misma población (Myers y cols., 2014), lo que permite concluir que no existe un “gen del asma”. En lo referente al sistema HLA, el haplotipo más frecuentemente asociado al asma alérgica en población española es DRB1*01 (Torío y cols., 2003). La dermatitis atópica muestra la menor asociación de todas estas enfermedades con el sistema HLA, hecho que es conocido desde hace tiempo. Sin embargo, se han descrito al menos 19 genes implicados en su patogenia (Kiyohara y cols., 2008).

Otras de las Els descritas en esta muestra, la dermatitis de contacto, es más frecuentemente provocada por metales, fundamentalmente níquel, pero también cromo y cobalto. Es sabido que tanto en la sensibilización como en la magnitud de la respuesta inmune influyen factores genéticos e incluso el sexo, como demuestra una mayor frecuencia en las mujeres con un ratio de 4:1, así como ambientales

(p.ej. la profesión). Su prevalencia es muy variable en función del alérgeno (2-11% de la población femenina para el níquel) (Friedmann y Pickard, 2014), y se han descrito diversos *loci* que confieren susceptibilidad a la dermatitis por níquel (Kim y cols., 2013).

Por último, las alergias a alimentos afectan a un 1-3% de la población de acuerdo a los datos de la OMS. Sin embargo, los estudios más recientes evidencian que su prevalencia va en aumento. Así, se ha estimado recientemente en un 5% de la población adulta y un 8% de los niños (Sicherer y cols., 2014). Como factores causales se han propuesto una mayor higiene, dietas ricas en grasas inadecuadas o una exposición más precoz a determinados alimentos. Sin embargo, de nuevo los factores genéticos juegan un papel importante. Así, se ha observado una fuerte asociación entre el haplotipo HLA DR15-DQB1*06:02 y la alergia a la leche de vaca (Savilahti y cols., 2010), que, precisamente, presenta una paciente con NC de la muestra estudiada (Caso 10). Se trata de un caso de NC infantil que desarrolló la enfermedad a una edad temprana (6 años) tras ser sometido a un protocolo de desensibilización a la leche de vaca (Peraíta-Adrados y cols., 2011).

La complejidad de las diferentes interacciones genéticas se pone de todavía más de manifiesto con los últimos hallazgos obtenidos mediante GWAS que han evidenciado efectos inmunopatogénicos opuestos para algunos alelos implicados en el asma alérgica. Así, se han detectado alelos de riesgo para el asma pero protectores para la psoriasis y la

colitis ulcerosa. Y, al contrario, alelos con efecto protector para el asma pero que predisponen a la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el LES (Li y cols., 2012). También se ha descrito una mayor frecuencia de HLA-DRB1*15:01 en pacientes con dermatitis atópica y alergia al huevo que en aquellos que no presentan esta última (Park y cols., 2012).

En resumen, de todo lo anteriormente expuesto acerca de las Els halladas en la muestra parece quedar claro que los aspectos genéticos juegan un papel importante en todas ellas. La relación con la propia narcolepsia en algunos casos no es un hecho casual, como se ha visto, ya que incluso algunas comparten alelos que confieren susceptibilidad. Son numerosas las asociaciones descritas en la literatura científica entre las EAs observadas en la muestra y otras enfermedades autoinmunes, e incluso entre EAs en sentido estricto y otras Els no autoinmunes. Las asociaciones cruzadas entre todas sellas son, como ha quedado demostrado, muy frecuentes, como por ejemplo entre enfermedad celiaca/LES y LES/NC, o entre psoriasis/EM y EM/NC, lo que sugiere que comparten ciertas características genéticas que confieren una mayor susceptibilidad para su aparición. Precisamente, como se ha comentado ya, los estudios GWAS están permitiendo la detección de un número cada vez mayor de genes implicados en la génesis de estas enfermedades, entre ellas la narcolepsia. Dicha susceptibilidad genética, en combinación con factores ambientales e incluso infecciosos, constituye la base de la patogenia de las Els. En la Tabla 17 se exponen

de forma resumida las asociaciones HLA y características genéticas descritas hasta la fecha para cada una de las Els encontradas.

	Asociaciones	Autores
Enfermedad de Peyronie	HLA DR3 y DQw2 Mutación locus WNT2 del cromosoma 7	Rompel y cols., 1994 Dolmans y cols., 2012
SRI-B	No conocidas	
PFIR	No conocidas	
BMNA	HLA-Cw16, HLA-Cw4 (protector)	Rios y cols., 2003
Esclerosis múltiple	HLA-DR2 HLA-DRB1*15:01 y DQB1*06:02	Younger y cols., 1991 Fogdell y cols., 1995; Dyment y cols., 2004
LES	HLA-DR2 y DR3 > 50 <i>loci</i> (GWAS)	Deng y Tsao, 2011 Deng y Tsao, 2014
Enfermedad celiaca	HLA-DQ2 (90%) y DQ8	Joda y cols., 2014
Enfermedad de Crohn	HLA-DRB1*07:01- DQB1*03:03 HLA-DRB1*15:01	Lombardi y cols., 2001 Bouazid y cols., 2012
Colitis ulcerosa	DR2 HLA-Cw*12:02-B*52:01- DRB1*15:02	Garcia-Herola y cols., 2013 Asakura, 2012
Tiroiditis de Hashimoto	HLA-DR3, DR5 y DQ7	Tandon y cols., 1991
SAFL	No conocidas	
PTI	HLA-DQB1*02:02 y DRB1*11	John y cols., 2012
Psoriasis	HLA-Cw*06:02	Capon y cols., 2004
Rinitis alérgica	> 10 <i>loci</i> (GWAS) HLA-DQB1*06:02 (protector), DQA1*03:02	Bønnelykke y cols., 2013 Wang y cols., 2004
Asma alérgica	Muy variables	
Dermatitis atópica	Débiles	
Dermatitis de contacto	Varios <i>loci</i> (níquel)	Kim y cols., 2013
Alergias alimentarias	HLA-DR15-DQB1*06:02 (leche de vaca)	Savilahti y cols., 2010

SRI-B = Sd. de resistencia insulínica tipo B; PFIR = parálisis facial idiopática recurrente; BMNA = bocio multinodular autoinmune; LES = lupus eritematoso sistémico; SAFL = síndrome antifosfolípidos; PTI = púrpura trombocitopénica idiopática;

TABLA 17 - Asociaciones HLA y otros determinantes genéticos descritos en la literatura científica para las diferentes Els observadas en la muestra de pacientes con NC.

La base genética de las enfermedades de base inmune es objeto de análisis constante y no ha sido todavía aclarada. Los estudios GWAS han puesto de manifiesto también la existencia de numerosos *loci* no-HLA con un nivel de significación menor a los observados hasta ahora, pero que son compartidos por numerosas EIs y confieren susceptibilidad a las mismas, lo que sugiere una etiología genética compleja (Becker y cols., 1998). Así, han sido varios los trabajos que han descrito en la EM un mayor riesgo de padecer otras EAs que en la población general (Henderson y cols., 2000; Barcellos y cols., 2006; Baranzini, 2009). Más recientemente, otro GWAS ha identificado 10 *loci* con efectos solapados sobre el asma y la psoriasis (Weidinger y cols., 2013), que confirma lo anteriormente expuesto.

Los factores ambientales parecen tener también un papel relevante en la patogenia de las EIs. La denominada “hipótesis higiénica” apoya la idea de que las infecciones microbianas participan en la maduración del sistema inmune, regulando el riesgo de sufrir alergias. Esta idea ha sido extendida también a las EAs, y se ha sugerido que las infecciones comunes podrían proteger frente a ambas mediante un mecanismo común (Bach, 2002). Este mecanismo estaría relacionado con la regulación del sistema inmune en la infancia, de forma que una menor exposición a los gérmenes ocasionaría posteriormente respuestas inmunes exacerbadas, causantes de las alergias pero también de las EIs, lo que explicaría además su frecuente asociación en un mismo

sujeto o en una misma familia. Esta teoría explica también la mayor frecuencia de procesos alérgicos observada en países industrializados, donde la exposición a los patógenos es menor.

Es posible también especular con la idea de que la aparición de una enfermedad inmunopatológica puede a su vez condicionar el desarrollo de otras en sujetos genéticamente predispuestos, lo cual explicaría algunas de las asociaciones temporales observadas en este estudio. Esto ya fue propuesto por Salemi (Salemi y D'Amelio, 2010), quien planteó la posibilidad de que un estímulo generalizado del sistema inmune motivado por una vacuna podría ocasionar respuestas autoinmunes de forma secundaria, probablemente en pacientes genéticamente predispuestos. El paciente incluido en este estudio con NC infantil tras una desensibilización a la leche de vaca constituye un excelente ejemplo para ilustrar este mecanismo. En esta serie de pacientes, el análisis de la relación temporal entre la aparición del primer síntoma de la NC (la ESD) y el inicio de los síntomas de las diferentes EIs muestra que en 15 de los 30 casos (el 50%) el diagnóstico de la EI precede a la ESD, y que en 4 casos (un 13,3%) aparecen simultáneamente. De estos últimos, en 3 casos la ESD se manifiesta inmediatamente después del primer brote alérgico, lo que hace posible que las respuestas inmunológicas hayan actuado en ellos como un factor desencadenante para la NC.

	Edad de presentación (años)	Edad media (rangos de máxima prevalencia)
Esclerosis múltiple	16	30 - 39
LES	18	30 - 39
Enf. Crohn	22, 25	20 - 29
Colitis ulcerosa	36	20 - 29
Tiroiditis autoinmune	34, 40	50 - 59
Enfermedad celiaca	22	0 - 9
Síndrome antifosfolípidos	33	30 - 39

TABLA 18 - Comparación entre la edad de aparición de algunas EAs observadas en la muestra de pacientes con NC y la edad esperada de acuerdo a los rangos de edad con mayor prevalencia descritos por Hayter y Cook.

Llama la atención, además, que en aquellos pacientes en los que la EI precede o es simultánea a la NC (19 en total), una edad temprana de presentación de la EI se correlaciona por lo general con una edad de inicio también precoz de la NC (ver casos 2, 10, 15, 16 y 18 en Tabla 6), lo que sugiere de nuevo un mecanismo de modulación o activación por parte de las EIs. Es preciso recalcar que ninguno de estos 19 pacientes se encontraba en tratamiento farmacológico con antidepresivos o estimulantes en el momento del diagnóstico de la EI. En el resto de pacientes (11 casos, un 36,6%) la EI es posterior al inicio de la NC. Todos se encontraban por entonces en tratamiento con estimulantes y 5 de ellos también con antidepresivos, aspecto que también ha de tenerse en cuenta por su posible efecto inmunomodulador. Si se analiza de forma individual la edad de aparición en la muestra de las enfermedades autoinmunes, y se comparan con la edad media de aparición que Hayter y Cook establecieron para algunas de ellas, y que determinaron teniendo en cuenta los periodos de máxima prevalencia de las mismas, se puede

concluir que las EAs no aparecen, en general, antes de lo esperado (ver Tabla 18).

La otra parte importante de este estudio consiste en el análisis comparativo de las diferencias observadas entre los pacientes con NC y Els asociadas frente al grupo de aquellos que no las presentan, apareados por sexo y edad, observándose algunas diferencias en función de la variables estudiadas (reflejadas en las tablas 8 y 9). La edad media de los pacientes en el grupo de NC y Els es algo inferior al de pacientes sin Els (aunque la diferencia no es significativa), lo que, en la línea de lo ya comentado, sugiere un inicio más precoz de las respuestas inmunes en un contexto de estimulación generalizada del sistema inmunitario sobre una base genética predisponente. Se puede concluir también que el IMC no es un factor a tener en cuenta, puesto que su valor promedio es muy similar entre ambos grupos, y tampoco el sexo. La escala de somnolencia de Epworth sí muestra una diferencia significativa, con valor promedio superior en el grupo sin Els, aunque la diferencia entre ambos grupos es pequeña y probablemente no relevante desde un punto de vista clínico. Además, la diferencias entre la edad de inicio de la ESD en ambos grupos, la latencia y eficiencia del sueño en el PSG nocturno, o la latencia media de sueño en el TLMS, todas ellas no significativas, no apoyan tampoco la idea de que la somnolencia es más intensa entre los pacientes sin Els asociadas.

La cataplejia es el parámetro que, de acuerdo a los resultados de este estudio, muestra mayores diferencias entre ambos grupos: tanto su frecuencia en términos absolutos, como su severidad (de acuerdo a las categorías establecidas para este estudio), son más severas en el grupo de pacientes con NC y Els comparado con los que no presentan Els asociadas. Como ha quedado demostrado, la presencia de Els incrementa de forma importante el riesgo de sufrir formas severas de cataplejia (OR = 23,6). Esta diferencia muestra un grado de significación estadística muy elevado ($p < 0.001$), y queda reflejado en el hecho de que el 90% de pacientes con Els presenta cataplejia severa (niveles 4 y 5 del *European Narcolepsy-Network*) frente a sólo un 27,6% de los pacientes sin Els. Este hallazgo tiene además un correlato positivo con una diferencia también significativa en el número de SOREMs en el TLMS ($p = 0,016$), que es más elevada en el grupo de pacientes con Els. Sin embargo, la latencia promedio hasta la primera fase REM en la PSG nocturna es superior en el grupo con Els. No obstante, como se ha comentado anteriormente, no es un hecho habitual que los pacientes narcolépticos presenten SOREM durante el sueño nocturno, motivo por el que tampoco se incluye entre los criterios diagnósticos.

En lo referente al análisis univariante sobre los factores relacionados con la severidad de la cataplejia, llevado a cabo en los 30 pacientes con NC + Els y los 30 sin Els, éste permite establecer asociaciones con la ya mencionada presencia de Els como un importante factor de riesgo, pero también con una mayor edad de los pacientes y una edad de inicio de la

cataplejia más tardía como factores de protección (OR = 0,95 y 0,94, respectivamente), lo que apoya de nuevo la idea de que las formas más severas de la cataplejia son también más precoces. El resto de los factores analizados (sexo, escala de Epworth, latencia de sueño y latencia REM en el PSG, o la latencia media de sueño y el número de SOREMs en el TLMS) no parecen tener influencia sobre la severidad de la cataplejia en este análisis.

La mayor severidad de la cataplejia, junto al mayor número de SOREM en el TLMS observado en el grupo de pacientes con Els, indican una mayor facilidad para iniciar el sueño REM en los pacientes con Els. Este hecho podría ser la consecuencia de una mayor carga genética en ellos, que sería capaz de modular la expresión de los síntomas. De esta forma, aquellos sujetos genéticamente más predispuestos serían más vulnerables a las reacciones inmunopatológicas. Queda por determinar si esta especial vulnerabilidad podría ser la causa de una destrucción más extensiva de las neuronas hipocretinérgicas. En este punto es preciso reseñar que ninguno de los pacientes de este estudio se encontraba en tratamiento con antidepresivos (para la cataplejia) en el momento del diagnóstico, lo que elimina la posibilidad de un efecto inmunomodulador provocado por los medicamentos. Los otros síntomas asociados a la NC, las alucinaciones hipnagógicas y las parálisis del sueño, que están más relacionados con los despertares durante el sueño REM, no han demostrado ser más frecuentes en los pacientes con Els.

Para concluir, es necesario reseñar que este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, y es posible que el análisis de las patologías inmunes en los pacientes con NC se haya realizado de forma más cuidadosa en los últimos años ante la evidencia reiterada de dicha asociación, por lo que la prevalencia de Els en la muestra estudiada podría haber sido infravalorada. Igualmente, no se ha tenido acceso al historial médico de los sujetos de la población general encuestados. Además, la muestra de pacientes con NC es, desde un punto de vista inmunogenético, más homogénea (todos, menos uno, son HLA-DQB1*06:02 positivos) que el grupo control de la población general, en el que no se ha realizado un estudio HLA, lo cual podría implicar algunas diferencias.

En cualquier caso, este estudio inicia una línea de trabajo para otros venideros. En el pasado reciente se han hecho intentos por frenar la respuesta inmune que, en última instancia, provocaría la narcolepsia (Lecendreux y cols., 2003). Es posible que en un futuro cercano sea posible identificar con suficiente antelación las asociaciones clínicas y genéticas que permitan identificar aquellas formas más severas de la narcolepsia, ofreciendo la oportunidad de iniciar tratamientos inmunosupresores de forma precoz.

VII. CONCLUSIONES

Tras el análisis realizado sobre los resultados obtenidos en este estudio, es posible establecer las siguientes conclusiones:

1. La comorbilidad con enfermedades autoinmunes es frecuente en la narcolepsia-cataplejía y más frecuente que en la población general, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Este hecho apoya la hipótesis de que la narcolepsia es una enfermedad autoinmune.
2. Los pacientes con enfermedades inmunopatológicas asociadas presentan formas más precoces de inicio de la narcolepsia. En algunos de los casos analizados existe, además, una relación temporal entre la aparición de la narcolepsia y las enfermedades inmunopatológicas, autoinmunes y no autoinmunes, lo que sugiere la existencia de mecanismos cruzados de facilitación en su patogenia.
3. Las enfermedades inmunopatológicas observadas en la muestra de pacientes con narcolepsia-cataplejía tienen, proporcionalmente, un predominio femenino, lo que sugiere la existencia de factores predisponentes en las mujeres para este tipo de enfermedades, en la línea de lo ya descrito anteriormente en la literatura científica.
4. La cataplejía es significativamente más severa en los pacientes con Els asociadas. Este hecho podría ser la consecuencia de una

mayor vulnerabilidad a las reacciones inmunes en sujetos genéticamente predispuestos, de forma que la presencia de Els asociadas constituye un importante factor de riesgo para desarrollar cataplejía severa.

5. Es posible que en un futuro cercano sea posible identificar con suficiente antelación las asociaciones clínicas y genéticas que permitan identificar aquellas formas más severas de la narcolepsia, ofreciendo la oportunidad de iniciar tratamientos inmunosupresores de forma precoz.

VIII. ANEXO 1

MATERIAL ADICIONAL

➤ **ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH (ESE)**

Indique cómo de adormecido o dormido (no cansado) estaría en las siguientes situaciones (0 = nunca; 3 = siempre o casi siempre):

Sentado y leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo en un lugar público (cine, reunión, etc.)	0	1	2	3
De pasajero en un coche durante una hora	0	1	2	3
Echado al mediodía si las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado y hablando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente tras una comida sin alcohol	0	1	2	3
En el coche mientras para unos minutos el tráfico	0	1	2	3

➤ CUESTIONARIO PARA LOS CONTROLES DE LA POBLACIÓN GENERAL



HOJA INFORMATIVA PARA LA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La Unidad de Sueño de este hospital está realizando un estudio de investigación sobre pacientes con una enfermedad llamada **Narcolepsia**. Para concluir dicho estudio es necesario comparar los resultados con los obtenidos en personas tomadas al azar de la población general.

Por este motivo pedimos su colaboración desinteresada. Su participación consistirá tan sólo en completar un breve cuestionario anónimo que se adjunta detrás (dos caras).

- **Confidencialidad:**

En el cuestionario no debe usted hacer constar ningún dato personal a excepción de su sexo, edad y fecha de nacimiento. En cumplimiento de la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, le informamos de que dichos datos se incorporarán a un archivo informático al que sólo podrá tener acceso el personal investigador y no podrán ser utilizados para fines distintos a este estudio de investigación.

El acceso a su información personal quedará restringido a los médicos y personal responsables del estudio, así como al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos en caso de precisarlos para comprobar los datos y procedimientos del estudio.

- **Beneficios:** su participación en este estudio es desinteresada. Su colaboración permitirá obtener datos importantes para poder comprender el origen de esta enfermedad.
- **Riesgos:** este estudio no supone ningún riesgo para usted.

NO ES NECESARIO FIRMAR ESTA HOJA

CUESTIONARIO PARA LOS SUJETOS CONTROL

Sexo: ☐ Hombre ☐ Mujer Edad: _____

Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____

1. Indique cómo de adormecido o dormido (no cansado) estaría en las siguientes situaciones (0 = nunca; 3 = siempre o casi siempre):

Sentado y leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo en un lugar público (cine, reunión, etc.)	0	1	2	3
De pasajero en un coche durante una hora	0	1	2	3
Echado al mediodía si las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado y hablando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente tras una comida sin alcohol	0	1	2	3
En el coche mientras para unos minutos el tráfico	0	1	2	3
TOTAL:				

2. Responda a las siguientes preguntas:

Estando en la cama medio dormido, ¿se ha sentido alguna vez como paralizado, sin poder moverse?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Al empezar a dormir o al despertarse, ¿ha visto u oído cosas que en realidad no sucedían?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Alguna vez ha notado que perdía las fuerzas sin perder el conocimiento con una emoción como la risa, un susto, etc.?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

3. Indique si padece alguna enfermedad:

Digestiva o hepática	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Endocrinológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Renal o Urológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Hematológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Reumatológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Neurológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Cardiológica o Vascular	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Dermatológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Oftalmológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
Ginecológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:

4. ¿Sufre usted de?:

Asma alérgico: ☐ Sí ☐ No

Dermatitis atópica: ☐ Sí ☐ No

4. Indique si padece algún tipo de alergia:

A flores o plantas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
A animales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
A metales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:
A alimentos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Tipo:

IX. ANEXO 2

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1- ÍNDICE DE TABLAS:

TABLA 1 - Criterios clínicos para la narcolepsia con cataplejía de la ICSD-2.....	18
TABLA 2 - Estudios realizados sobre la genética de la narcolepsia.....	39
TABLA 3 - Criterios diagnósticos de la ICSD-2 (2005) para la narcolepsia con cataplejía.....	57
TABLA 4 - Criterios diagnósticos de la ICSD-3 (2014) para la narcolepsia.....	58
TABLA 5 - Enfermedades inmunopatológicas observadas en la muestra de pacientes con NC (N= 158) y su prevalencia en España.....	80
TABLA 6 - Características demográficas, clínicas y polisomnográficas de los pacientes con NC y Els asociadas.....	81
TABLA 7 - Pacientes con NC que presentan enfermedades inmunopatológicas asociadas (N = 158).....	82
TABLA 8 - Resultados del análisis estadístico de las variables estudiadas en la muestra de pacientes con NC y Els (N = 30) frente al grupo con NC sin Els.....	83
TABLA 9 - Resultados del análisis estadístico de la frecuencia y severidad de la cataplejía en la muestra de pacientes con NC y Els frente al grupo con NC sin Els.....	85
TABLA 10 - Resultados del análisis univariante de los factores relacionados con la severidad de la cataplejía en los 30 pacientes con NC + Els y los 30 pacientes con NC sin Els (N = 60).....	87
TABLA 11 - Enfermedades inmunopatológicas observadas entre los sujetos encuestados de la población general (N = 434).....	88
TABLA 12 - Enfermedades inmunopatológicas observadas en el grupo control de la población general (N = 151).....	89
TABLA 13 - Sujetos control de la población general que presentan enfermedades inmunopatológicas (N = 151).....	90
TABLA 14 - Resultados del análisis comparativo entre la muestra estudiada de pacientes con NC y el grupo control de la población general (N = 151).....	91

TABLA 15 - Análisis estadístico comparativo de las patologías más frecuentes o que están presentes tanto en la muestra estudiada como en el grupo control de la población general (N = 151).....	92
TABLA 16 - Postulados de Witebsky para las enfermedades autoinmunes.....	102
TABLA 17 - Asociaciones HLA y otros determinantes genéticos descritos en la literatura científica para las diferentes Els observadas en la muestra de pacientes con NC.....	121
TABLA 18 - Comparación entre la edad de aparición de algunas EAs observadas en la muestra de pacientes con NC y la edad esperada de acuerdo a los rangos de edad con mayor prevalencia descritos por Hayter y Cook.....	124

2- ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1 - Dibujo original tomado del trabajo de von Economo.....	24
FIGURA 2 - Esquema del sistema activador ascendente.....	26
FIGURA 3 - Principales proyecciones del VLPO sobre el sistema activador ascendente.....	27
FIGURA 4 - Diagrama esquemático del circuito flip-flop.....	29
FIGURA 5 - Distribución de neuronas hipocretinérgicas en el área hipotalámica dorsomedial de un sujeto normal y un paciente narcoléptico.....	30
FIGURA 6 - Bajos niveles de NAA en el hipotálamo de un paciente narcoléptico comparado con un sujeto control.....	31
FIGURA 7 - Sistema HLA.....	35
FIGURA 8 - Determinación mediante ELISA de anticuerpos anti-TRIB2 en suero de pacientes con narcolepsia, otras enfermedades neurológicas y en controles.....	44
FIGURA 9 - Mecanismo de mimetismo molecular.....	48
FIGURA 10 - Mimetismo molecular entre agentes infecciosos y auto-antígenos de neuronas Hcrt.....	49
FIGURA 11 - Modelo teórico para la fisiopatología de la narcolepsia.....	50
FIGURA 12 - Hipnograma de sueño nocturno de un sujeto normal y narcoléptico....	55

FIGURA 13 - Hipnogramas de un TLMS, con cuatro registros de 20 minutos de duración.....	56
FIGURA 14 - Diferencias entre la muestra estudiada de pacientes con NC y el grupo control de la población general (en nº de personas).....	90
FIGURA 15 - Valores de OR con sus correspondientes intervalos de confianza para las Els (N = 151).....	92
FIGURA 16 - Edad media de inicio de las enfermedades autoinmunes.....	98
FIGURA 17 - Prevalencia media de EAs por predominancia de sexo.....	100

X. BIBLIOGRAFÍA

- Aldrich, M. S., Chervin, S., y Malow, B. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 620-629.
- Allele Frequencies Website, 2013. www.allelefrequencies.net
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. © AASM, 1997.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2). Diagnostic and Coding Manual. © AASM, 2005.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). © AASM, 2014.
- Anic-Labat, S., Guilleminault, C., Kraemer, H., y cols. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999; 22: 77-87.
- Aran, A., Lin, L., Nevsimalova, S., y cols. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979-983.
- Arand, D., Bonnet, M., Hurwitz, T., y cols. The Clinical Use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005; 28: 123-144.
- Arioglu, E., Andewelt, A., Diabo, C., y cols. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81 (2): 87-100.
- Asakura, H. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142 (3): e27-28.
- Atassi, M. Z., y Casali, P. Molecular mechanisms of autoimmunity. *Autoimmunity* 2008; 41: 123-132.
- Baba, T., Nakashima, I., Kambayashi, T., y cols. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* 2009; 256: 287-288.
- Bach, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 347: 911-920.
- Baker, T. L., Foutz, A. S., McNerney, V., y cols. Canine model of narcolepsy: genetic and environmental determinants. *Exp Neurol* 1982; 75: 729-742.

- Baranzini, S. E. The genetics of autoimmune diseases: a networked prospective. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 596-605.
- Barcellos, L. F., Kamdar, B. B., Ramsay, P. P., y cols. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 924-931.
- Bártulos Iglesias, M., Marzo Sola, M. E., Estrella Ruiz, L. A., y cols. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia* 2014. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.016
- Baumann, C. R., Mignot, E., Lammers, G. J., y cols. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014; 37: 1035-1042.
- Bayram, B., Sonmez, R., Bozari, S., y cols. The association between development and progression of multinodular goiter and thyroid-stimulating hormone receptor gene D727E and P52T polymorphisms. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17 (2): 109-114.
- Becker, K. G., Simon, R. M., Bailey-Wilson, J. E., y cols. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 9979-9984.
- Billiard, M., Pasquie-Magnetto, V., Heckman, M., y cols. Family studies in narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S54-59.
- Blank, M., Barzilai, O., y Shoenfeld, Y. Molecular mimicry and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 111-118.
- Bouزيد, D., Kammoun, A., Amouri, A., y cols. Inflammatory bowel disease: susceptibility and disease heterogeneity revealed by human leukocyte antigen genotyping. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 482-487.
- Bønnelykke, K., Matheson, M. C., Pers, T. H., y cols. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet* 2013; 45 (8): 902-906.
- Broder, I., Higgins, M. W., Mattheus, K. P., y cols. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 127-138.
- Brooks, S., y Guilleminault, Ch. New insights in the pathogenesis and treatment of narcolepsy. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 407-410.

- Broughton, R., Dunham, W., Weisskopf, M., y cols. Night sleep does not predict day sleep in narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 67-70.
- Capon, F., Trembath, R. C., y Barker, J. N. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 339-347.
- Carskadon, M. A., Dement, W. C., Mitler, M. M., y cols. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524.
- Cervera, R., Doria, A., Amoura, Z., y cols. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 621-629.
- Ciobanu, L., Pascu, O., Iobagiu, S., y cols. Unknown complicated celiac disease as an unexpected finding in patients investigated with capsule endoscopy for Crohn's disease. A case series. *J Gastrointest Liver Dis* 2013 Mar; 22 (1): 97-100.
- Cohn, A., Sofia, A. M., y Kupfer, S. S. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep* 2014 Aug; 14 (8): 517. DOI: 10.1007/s11892-014-0517-x.
- Corrales, J. J., Orfao, A., Miralles, J. M., y cols. Immunological features of sporadic multinodular goiter. *Clin Investig* 1993; 71 (7): 552-558.
- Cutolo, M. Autoimmune polyendocrine síndromes. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (2): 85-89.
- Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S., y cols. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 713-719.
- Chervin, R. D., y Aldrich, M. S. Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 426-431.
- Dahmen, N., y Tonn, P. Season of birth effect in narcolepsy. *Neurology* 2003; 61: 1016-1017.
- Damoiseaux, J. G., Tervaert, J. W. The definition of autoimmune disease: are the Koch's postulates applicable? *Neth J Med* 2002; 60: 266-268.
- Dauvilliers, Y., Carlander, B., Molinari, N., y cols. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep* 2003a; 26: 663-665.

- Dauvilliers, Y., Baumann, C. R., Carlander, B., y cols. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin síndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg* 2003b; 74: 1667-1673.
- Dauvilliers, Y., Montplaisir, J., Cochen, V., y cols. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33: 1428-1430.
- De la Herrán-Arita, A. K., y García-García, F. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord*, 2014. DOI: 10.1155/2014/792687
- De Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., y cols. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-227.
- Deng, Y., y Tsao, B. P. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 683-692.
- Deng, Y., y Tsao, B. P. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:482-492.
- Dold, S., Wjst, M., von Mutius, E., y cols. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67 (8): 1018-1022.
- Dolmans, G. H., Werker, P. M., de Jong, I. J., y cols. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012; 9 (5): 1430-1434.
- Donjacour, C. E., Fronczek, R., LE Cessie, S., y cols. Month of birth is not a risk factor for narcolepsy with cataplexy in the Netherlands. *J Sleep Res* 2011; 20: 522-525.
- Dorman, J., y Bunker, C. H. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a huge review. *Epidemiologic Reviews* 2000; 22: 218-227.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., y Sadovnick, A. D. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104-110.
- Eaton, W. W., Rose, N. R., Kalaydjian, A., y cols. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimm* 2007; 29: 1-9.
- Ekbom, K. Familial multiple sclerosis associated with narcolepsy. *Arch. Neurol.*, 1966, 15: 337-344.
- Faraco, J., Lin, L., Korum, B., y cols. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003270. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003270

- Fellner, A., Dano, M., Regev, K., y cols. Multiple sclerosis is associated with psoriasis. A case-control study. *J Neurol Sci* 2014; 338: 226-228.
- Ferrándiz, C., Carrascosa, J. M., y Toro, M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (5): 504-509.
- Flier, J. S., Kahn, C. R., Roth, J., y cols. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 1975; 190 (4209): 63-65.
- Fogdell, A., Hillbert, J., Sachs, C., y cols. The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5*0101 allele *Tissue Antigens* 1995; 46: 333-336.
- Folkerts, M., Rosenthal, L., Roehrs, T., y cols. The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 208-214.
- Friedmann, P. S., y Pickard, C. Contact hypersensitivity: quantitative aspects, susceptibility and risk factors. *EXS* 2014; 104: 51-71.
- García, M. D., Acuña, M. D., Asensio, J., y cols. Prevalencia de la enfermedad celiaca en donantes de sangre de la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 337-342.
- García-Herola, A., Nos, P., Hinijosa, J., y cols. HLA antigens and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (11): 760-4, 755-759.
- Gaus, S. E., Strecker, R. E., Tate, B. A., y cols. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 2002; 115: 285-294.
- Gledhill, R. F., Bartel, P. R., Yoshida, Y., y cols. Narcolepsy caused by acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol* 2004; 61: 758-760.
- Gleicher, N., y Barad, D. H. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007; 28: 1-6.
- Grupo ISAAC Español. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *Anales Españoles de Pediatría* 1999; 51: 369-376.
- Guilleminault, C., Mignot, E., y Grumet, F. C. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989; 2: 1376-1379.

- Guilleminault, C., y Cao, M. T. Narcolepsy: diagnosis and management. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th Edition. © Ed. Saunders, 2011.
- Hagan, J., Leslie, R., Patel, S., y cols. Orexin activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 10911-10916.
- Hallmayer, J., Faraco, J., Lin, L., y cols. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. Nat Genet 2009; 41: 708-711.
- Han, F., Lin, L., Warby, S. C., y cols. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the H1N1 pandemic in China. Annals of Neurology 2011; 70: 410-417.
- Harsh, J., Peszka, J., Hartwig, G., y cols. Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. J Sleep Res 2000; 9: 309-316.
- Hayter, S. M., y Cook, M. C. Updated assesment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. Autoimmun Rev 2012; 11: 754-765.
- Henderson, R. D., Bain, C. J., Pender, M. P. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. J Clin Neurosci 2000; 7: 434-437.
- Hong, S. C., Lin, L., Lo, B., y cols. DQB1*0301 and DQB1*0601 modulate narcolepsy susceptibility in Koreans. Hum Immunol 2007; 68: 59-68.
- Hor, H., Kutalik, Z., Dauvilliers, Y., y cols. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. Nat Genet 2010; 42: 786-790.
- Hor, H., Bartsaghi, L., Kutalik, Z., y cols. A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy. Am J Hum Genet, 2011, 89: 474-479. Erratum in: Am J Hum Genet 2012, 91: 396.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., y cols. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic síndrome. J Sleep Res 1994; 3: 52-59.
- Hungs, M., Fan, K., Lin, L., y cols. Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. Genome Res 2001; 11: 531-539.

- Invernizzi, P. The X chromosome in female-predominant autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 57-64.
- Ionescu, L., Ștefănescu, C., Dănilă, R., y cols. Myasthenia gravis associated with thymoma and toxic multinodular goiter. A case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116 (2): 540-544.
- Ito, T., Meyer, K. C., Ito, N., y cols. Immune privilege and the skin. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 27-52.
- Izquierdo-Vicario, Y., Ramos-Platón, M. J., Conesa-Pareja, D., y cols. Epworth Sleepiness Scale in a Sample of the Spanish Population. *Sleep* 1997; 20: 676-677.
- Jacobson, D. L., Gange, S. J., Rose, N. R., y cols. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 84: 223-243.
- Jansson, R., Karlsson, A., y Forsum, U. Intrathyroidal HLA-DR expression and T lymphocyte phenotypes in Graves' thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and nodular colloid goitre. *Clin Exp Immunol* 1984; 58 (2): 264-272.
- Jansson, L., y Holmdahl, R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflam Res* 1998; 47: 290-301.
- Jara, L. J., Navarro, C., Brito-Zerón, M., y cols. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26 (10): 1601-1606.
- Jennum, P., Ibsen, R., Petersen, R., y cols. Health, social and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med* 2012; 13: 1086-1093.
- Jeong, J. H., Hong, S. C., Shin, Y. K., y cols. HLA-DQB1 allele and hypocretin in Korean narcoleptics with cataplexy. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 127-131.
- Joda, H., Beni, V., Alakulppi, N., y cols. Medium-high resolution electrochemical genotyping of HLA-DQ2/DQ8 for detection of predisposition to coeliac disease. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406 (12): 2757-2769.
- John, M. L., Hitzler, W., y Scharrer, I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2012; 91 (4): 507-510.

- Johns, M. W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- Johns, M. W. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381.
- Johns, M. W. Sleepiness in Different Situations Measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17: 703-710.
- Johns, M. W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11.
- Jones, Y. E., Fugger, L., Strominger, J. L., y cols. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 271-282.
- Juji, T., Satake, M., Honda, Y., y Doi, Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984; 24: 316-319.
- Kadotani, H., Faraco, J., y Mignot, E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. *Genome Res* 1998; 8: 427-434.
- Kanbayashi, T., Gotom A., Hishikawa, Y., y cols. Hypersomnia due to acute disseminated encephalomyelitis in a 5-year-old girl. *Sleep Med* 2001; 2: 347-350.
- Kanbayashi, T., Shimohata, T., Nakashima, I., y cols. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 2009; 66: 1563-1566.
- Kanbayashi, T., Sagawa, Y., Takemura, F., y cols. The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 235-241.
- Kappelman, M. D., Galanko, J. A., Porter, C. Q., y cols. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child* 2011; 96 (11): 1042-1046.
- Katzav, A., Arango, M. T., Kivity, S., y cols. Passive transfer of narcolepsy: anti-TRIB2 autoantibody positive patient IgG causes hypothalamic orexin neuron loss and sleep attacks in mice. *Journal of Autoimmunity* 2013; 45: 24-30.

- Kawanishi, K., Kawamura, K., Nishina, Y., y cols. Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 15-21.
- Kim, D. S., Kim, D. H., Lee, H., y cols. A genome-wide association study in Koreans identifies susceptibility loci for allergic nickel dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 184-186.
- Kiyohara, C., Tanaka, K., y Miyake, Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis. *Allergol Int* 2008; 57(1): 39-56.
- Knecht, C. D., Oliver, J. E., Redding, R., y cols. Narcolepsy in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 162: 1052-1053.
- Knudsen, S., Jennum, P. J., Alving, J., y cols. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 2010; 33: 169-176.
- Kobak, S., y Saraçoğlu, M. Peyronie's disease in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis* 2014; 17 (1): 116-117.
- Koepsell, T. D., Longstreth, W. T., Ton, T. G. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010; 19: 80-86.
- Kornum, B., Kawashima, M., Faraco, J., y cols. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 2011; 43: 66-71.
- Kushida, C. A., Littner, M. D., Morgenthaler, T., y cols. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-519.
- Langdon, N., Welsh, K. L., Van Dam, M., y cols. Genetic Markers in narcolepsy. *Lancet* 1984; 2: 1178-1180.
- Lascelles, R. G., Mohr, P. D., y Peart, I. Unilateral cataplexy associated with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976; 39: 1023-1026.
- Lecendreux, M., Maret, S., Bassetti, C., y cols. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003; 12: 347-348.
- Leung, T. F., Ko, F. W., Sy, H. Y., y cols. Differences in asthma genetics between Chinese and other populations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 42-48.

- Li, X, Ampleford, E. J., Howard, T. D., y cols. Genome-wide association studies of asthma indicate opposite immunopathogenesis direction from autoimmune diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 861-8.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.041
- Lim, W. Antiphospholipid síndrome. *Hematology / Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 675-80. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.675
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., y cols. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
- Lin, L., Hungs, M., y Mignot, E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol* 2001; 117: 9-20.
- Littner, M. R., Kushida, C., Wise, M., y cols. Practice parameters for clinical use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep* 2005; 28: 113-121.
- Lodi, R., Tonon, C., Vignatelli, L., Lotti, S., y cols. In vivo evidence of neural loss in the hypothalamus of narcoleptic patients. *Neurology* 2004; 63: 1513-1515.
- Lombardi, M. L., Pirozzi, G., Luongo, V., y cols. Crohn disease: susceptibility and disease heterogeneity revealed by HLA genotyping. *Hum Immunol* 2001; 62 (7): 701-704.
- Longstreth, W. T., Koepsell, T. D., Ton, T. G., y cols. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13-26.
- López-Serrano, P., Pérez-Calle, J. L., Carrera-Alonso, E., y cols. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 768-772.
- López-Serrano, P., Pérez-Calle, J. L., y Fernández-Rodríguez, C. Ulcerative colitis in Madrid, Spain: current management. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1826-1827.
- Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., y cols. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013. DOI: 10.1111/jsr.12044
- Lugović, L., y Lipozencić, J. Are respiratory allergic diseases related to atopic dermatitis? *Coll Antropol* 2000; 24 (2): 335-345.

- Martínez-Orozco, F. J., Vicario, J. L., Villalibre-Valderrey, y cols. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *J Sleep Res* 2014; 23: 414-419. DOI: 10.1111/jsr.12143
- Martins-da-Silva, A., Lopes, J., Ramalheira, J., y cols. Utilidad de la caracterización genética de la narcolepsia y la hipersomnia en la definición del fenotipo: estudio en pacientes portugueses. *Rev Neurol* 2014; 58: 49-54.
- Mayer, G., y Lammers, G. J. The MSLT: more objections than benefits as a diagnostic gold standard? *Sleep* 2014; 37: 1027-1028.
- McGrogan, A., Seaman, H. E., Wright, J. W., y cols. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol* 2008; 69 (5): 687-696.
- Mehrdad, M., Mansour-Ghanaei, F., Mohammadi, F., y cols. Frequency of celiac disease in patients with hypothyroidism. *J Thyroid Res* 2012; 2012:201538. DOI: 10.1155/2012/201538
- Mignot, E., Lin, X., Arrigoni, J., y cols. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black American. *Sleep* 1994; 17: S60-67.
- Mignot, E., Hayduk, R., Black, J., y cols. DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997; 20: 1012-1020.
- Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50: S16-S22.
- Mignot, E., Young, T., Lin, L., y cols. Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1*0602. *Sleep* 1999; 22: 347-352.
- Mignot, E., Lin, L., Rogers, W., y cols. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686-699.
- Mignot, E., Lammers, G. J., Ripley, B., y cols. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-1562.
- Mignot, E., Lin, L., Finn, L., y cols. Correlates of sleep-onset REM periods during the multiple sleep latency test in community adults. *Brain* 2006; 129: 1609-1623.
- Mitler, M. M., Boysen, B. G., Campbell, L., y cols. Narcolepsy-cataplexy in a female dog. *Exp Neurol* 1974; 45: 332-340.

- Miyagawa, T., Kawashima, M., Nishida, N., y cols. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat Genet* 2008; 40: 1324-1328.
- Morrison, I., Buskova, J., Nevsimalova, S., y cols. Diagnosing narcolepsy with cataplexy on history alone: challenging the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) criteria. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1017-1020.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurol* 1949; 1: 455-472.
- MPA. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations - Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. *MPA* 2011; 1: 1-20.
- Musa, M. Immune mechanism: a "double-edge sword". *Malays J Med Sci* 2013; 20: 61-67.
- Myers, R. A., Scott, N. M., Gauderman, W. J., y cols. Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum Mol Genet* 2014. pii: ddu222
- National Institutes of Health. Autoimmune Diseases Coordinating Committee: Autoimmune Diseases Research Plan. National Institutes of Health, 2005.
- Nevsimalova, S., Pisko, J., Buskova, J., y cols. Narcolepsy: clinical differences and association with other sleep disorders in different ethnic groups. *J Neurol* 2013; 260: 767-775.
- Nickoloff, B. J., Qin, J. Z., y Nestle, F. O. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 45-56.
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., y cols. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., y cols. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 381-388.
- Nishino, S., y Kanbayashi, T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 269-310.
- Nishino, S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8: 373-399.

- Nohynek, H., Jokinen, J., Partinen, M., y cols. AS03 adjuvanted H1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PloS One* 2012; 7(3):e33536. DOI: 10.1371/journal.pone.0033536
- Nugteren, H. M., Nijman, J. M., de Jong, I. J., y cols. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res.* 2011; 23 (4): 142-145.
- Ohayon, M. M., Priest, R., Caulet, M., y cols. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry* 1996; 169: 459-467.
- Ohayon, M. M., Zulley, J., Guilleminault, C., y cols. Prevalence and pathologic associations of sleep paralysis in the general population. *Neurology* 1999; 52: 1194.
- Ohayon, M. M., Priest, R. G., Zulley, J., y cols. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*, 2002, 58: 1826-1833.
- Okun, M. L., Lin, L., Pelin, Z., y cols. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002; 25: 27-35.
- Orellana, C., Willemin, E., Tafti, M., y cols. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S50-53.
- Overeem, S., Mignot, E., Van Dijk, J. G., Lammers, G.J. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights and future perspectives. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 78-105.
- Overeem, S., Scammell, T. E. y Lammers, G. J. Hypocretin/orexin and sleep: implications for the pathophysiology and diagnosis of narcolepsy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 739-745.
- Overeem, S., Reijntjes, R., Huyser, W., y cols. Corticospinal excitability during laughter: implications for cataplexy and the comparison with REM sleep atonia. *J Sleep Res* 2004; 13: 257-264.
- Overeem, S., Black, J. L., Lammers, G.J. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Medicine Reviews* 2008; 12: 95-107.
- Overeem, S., van Nues, S. J., van der Zande, G. J., y cols. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011; 12: 12-18.
- Pablos, J. L., Del Rincón, E., Francisco, F., y cols. Narcolepsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 375-376.

- Park, H., Ahn, K., Park, M. H., y cols. The HLA-DRB1 Polymorphism is Associated with Atopic Dermatitis, but not Egg Allergy in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 143-149.
- Peraíta-Adrados, R., López-Esteban, P., García-Peñas, J. J., y cols. Narcolepsy-cataplexy induced by a cow milk oral immunotherapy protocol? *Sleep Med*, 2011; 12: 730-731.
- Peraíta-Adrados, R., Lammers, G. J., De Andrés, C., y cols. A patient with narcolepsy with cataplexy and multiple sclerosis: two different diseases that may share pathophysiologic mechanisms? *Sleep Med*, 2013, 14: 695-696.
- Peyron, C., Tighe, D. K., Van den Pol, A. N., y cols. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
- Plazzi, G., Serra, L., y Ferri, R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine Reviews* 2008; 12: 109-128.
- Portelli, M. A., Hodge, E., y Sayers, I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome wide association. *Clin Exp Allergy* 2014. DOI: 10.1111/cea.12327
- Puig, L., Julià, A., y Marsal S. The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (6): 535-545.
- Quinto, C., Danielsson, I., Gellido, Ch., y cols. Brainstem hyperexcitability during cataplexy. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 275-278.
- Rateman, H. G., van Halm, V. P., Voskuyl, A. E., y cols. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 229-232.
- Rechtschaffen, A., y Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Washington DC: National Institute of Health, Publication 204. Government Printing Office, 1968.
- Rashid, T., Wilson, C., y Ebringer, A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 872632. DOI: 10.1155/2013/872632.
- Ríos, A., Rodríguez, J. M., Moya, M. R., y cols. Estudio de los alelos HLA-C en el bocio multinodular. *Cir Esp* 2003; 74 (6): 334-339.

- Ripley, B., Overeem, S., Fujiki, N., y cols. CSF Hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253-2258.
- Roehrs, T., y Roth, T. Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 63-67.
- Romero, J. M. Primary autoimmune hypothyroidism in patients with pernicious anemia. *Rev Clin Esp* 2010; 210 (6): 311-312.
- Rompel, R., Mueller-Eckhardt, G., Schroeder-Printzen, I. y cols. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int* 1994; 52 (1): 34-37.
- Rose, N. R., y Bona, C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14: 426-430.
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., y cols. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
- Salemi, S., y D'Amelio, R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010; 29: 247-269.
- Sangla, I., Ceccaldi, M., y Poncet, M.. Recurrent idiopathic facial paralysis and other cranial nerve involvements in two members of a family. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152 (4): 291-293.
- Saper, C. B., Scammell, T. E. y Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257-1263.
- Savilahti, E. M., Ilonen, J., Kiviniemi, M., y cols. Human leukocyte antigen (DR1)-DQB1*0501 and (DR15)-DQB1*0602 haplotypes are associated with humoral responses to early food allergens in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 169-177.
- Savvidou, A., Knudsen, S., Olsson-Engman, M., y cols. Hypocretin deficiency develops during onset of human narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2013; 36 (1): 147-148.
- Scola, B., Ramirez C., y Scola, E. Idiopathic recurrent facial palsy. *Acta Otolaringol Esp* 2004; 55: 343-345.
- Selmi, C. The worldwide gradient of autoimmune conditions. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A247-250.
- Shaaban, H., Maroules, M. A rare case of gastric Crohn's disease associated with immune thrombocytopenic purpura. *J Crohns Colitis* 2013; 7 (9): e401-402.

- Sibbald, B., y Rink, E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis. Clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46: 859-901.
- Sicherer, S. H., y Sampson, H. A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
- Siebold, C., Hansen, B., Wyer, J. R., y cols. Crystal structure of HLA-DQ0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy. *PNAS* 2004; 101: 1999-2004.
- Simmonds, M. J., Howson, J. M., Heward, J. M., y cols. A novel and major association of HLA-C in Grave's disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect. *Genetics* 2007; 16: 2149-2153.
- Singh, S. M., Geroge, C. F., Kryger, M. H., y cols. Genetic heterogeneity in narcolepsy. *Lancet* 1990; 335: 726-727.
- Smith, P. P. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010; 10 (1):43-45.
- Somers, E. C., Thomas, S. L., Smeeth, L., y cols. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families. A systematic review. *Epidemiology* 2006; 17: 202-216.
- Somers, E. C., Thomas, S. L., Smeeth, L. y cols. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol* 2009; 169: 749-755.
- Sommer, F., Schwarzer, U., Wassmer, G., y cols. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impotence Res* 2002; 14: 379-383.
- Starzl, T. E., Taylor, C. W. y Magoun, H. W. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951; 14: 461-477.
- Strecker, R. E., Moriarty, S., Thakkar, M. M., y cols. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 2000; 115: 183-204.
- Sutcliffe, J. G., y de Lecea, L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000; 62: 161-168.
- Szymusiak, R., Alam, N., Steiniger, T. L., y cols. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res* 1998; 803: 178-188.

- Taddio, A., Maschio, M., Martellosi, S., y cols. Crohn's disease and Takayasu's arteritis: an uncommon association. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5933-5935.
- Tafti, M., Hor, H., Dauvilliers, Y., y cols. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *J Sleep Res* 2014; 37: 19-25.
- Torío, A., Sánchez-Guerrero, I. Muro, M., y cols. HLA class II genotypic frequencies in atopic asthma: association of DRB1*01-DQB1*0501 genotype with *Artemisia vulgaris* allergic asthma. *Hum Immunol* 2003; 64: 811-815.
- Tack, G., Verbeek, W., Schreurs, M., y cols. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 204-213.
- Tandon, N., Zhang, L., y Weetman, A. P. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 383-386.
- Terrell, D. R., Williams, L. A., Vesely, S. K., y cols. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1432-1436.
- Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., y cols. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-474.
- Thannickal, T. C., Siegel, J. M., Nienhuis, R. y Moore, R. Y. Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol* 2003; 13: 340-351.
- Trotti, L. M., Staab, B. A., y Rye, D. B. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 789-795.
- Van der Horst, I. E., Viesser, H., Hazes, J. M., y cols. HLA-DQ associated predisposition to and dominant HLA-DR-associated protection against rheumatoid arthritis. *Human Immunology* 1999; 60: 152-158.
- Von Economo. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-259.
- Vrethem, M., Malmgren, K., y Lindh, J. A patient with both narcolepsy and multiple sclerosis in association with Pandemrix vaccination. *J Neurol Sci* 2012; 321: 89-91.

- Wang, M., Xing, Z. M., Yu, D. L., y cols. Association between HLA class II locus and the susceptibility to Artemisia pollen-induced allergic rhinitis in Chinese population. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:192-196.
- Weidinger, S., Willis-Owen, S., Kamatani, Y., y cols. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2013, 22: 4841-4856.
- Yamanaka, A., Tsujino, N., Funahashi, H., y cols. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochem Res Commun* 2002; 290: 1237-1245.
- Yamashita, H., Ueda, Y., Kawaguchi, H., y cols. Systemic lupus erythematosus complicated by Crohn's disease: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:174.
- Yetiser, S., Satar, B., y Kazkayasi, M. Immunologic abnormalities and surgical experiences in recurrent facial nerve paralysis. *Otol Neurotol* 2002; 23: 772-778.
- Youinou, P., Pers, J. O., Gershwin, M. E., y cols. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 34: 163-167.
- Younger, D. S., Pedley, T. A., y Thorpy, M. J. Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology* 1991; 41: 447-448.
- Zhang, Y., Davis, J. L., y Li, W. Identification of tribbles homolog 2 as an autoantigen in autoimmune uveitis by phage display. *Mol Immunol* 2005; 42: 1275-1281.